

**Der primäre Hyperparathyreoidismus
Anamnestische, diagnostische und
therapeutische Probleme
anhand von 19 Fällen (1965–Juni 1972)**

vorgelegt von Werner Gérard

1973

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor Professor Dr.med. F. Kümmerle

Der primäre Hyperparathyreoidismus
Anamnestische, diagnostische und therapeutische Probleme
anhand von 19 Fällen (1965 - Juni 1972)

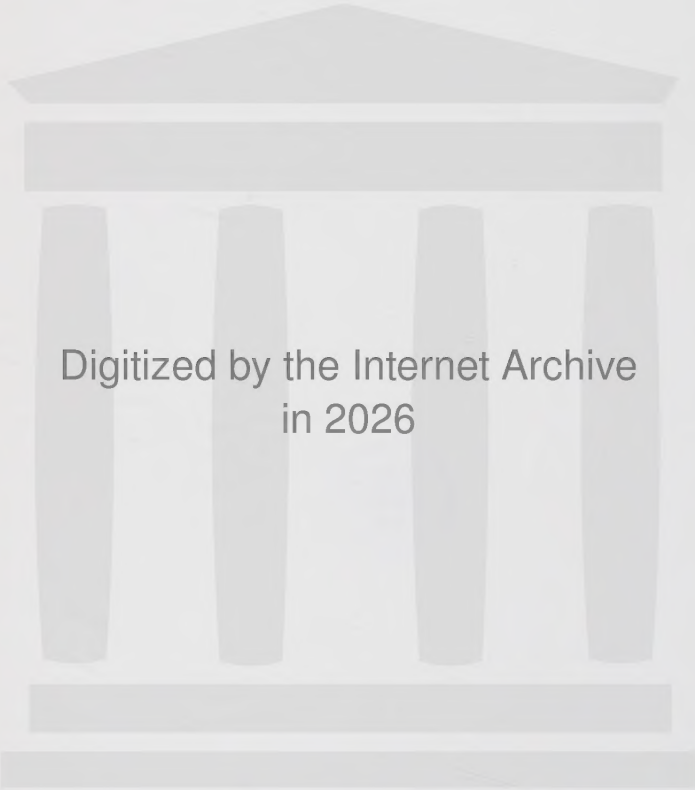
Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Werner Gérard
aus Speyer

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf
Referent: Professor Dr. H. Brünner
Korreferent: Professor Dr. F. Kümmerle



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Geschichtlicher Rückblick

Problemstellung

Pathophysiologie und anamnestische Faktoren

Kasuistik

Diskussion der Befunde

 Allgemeines

 Häufigkeit

 Alter, Geschlecht und Symptombdauer

 Symptomatik

 Häufigkeit der Symptome

 Schlüsselsymptome

 Osteologisches Syndrom

 Diagnose

 Laborchemische Untersuchungen

 Funktionelle Untersuchungen

 Radiologische Untersuchungen

 Histologische Untersuchungen

 Therapie

 Probleme der Operation

 Lagevarianten der Epithelkörperchen

 Multiple Epithelkörperchentumoren

 Histologische Untersuchung der Epithelkörperchen

 Voroperationen

 Operation

 Indikation zur Operation

 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

 Operatives Vorgehen

 Operationsergebnisse

 Postoperative Komplikationen

 Prognose

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Einleitung

Der Hyperparathyreoidismus ist charakterisiert durch eine vermehrte Produktion und Inkretion von Parathormon. Grundsätzlich sind zwei Formen der Nebenschilddrüsenüberfunktion unterscheidbar: der primäre und der sekundäre Hyperparathyreoidismus. Dabei wird beim primären Hyperparathyreoidismus ein autonomer Vorgang ausgelöst, der nicht dem normalen feed-back-Mechanismus im Calcium-, Epithelkörperchen-, Parathormonsystem unterliegt, während der sekundäre, regulative Hyperparathyreoidismus gerade durch diese Regulationen bestimmt wird. Abzugrenzen ist hiervon der tertiäre Hyperparathyreoidismus, bei dem sich aus einem sekundären Hyperparathyreoidismus durch ein hyperplasiogenes Adenom eine autonome Nebenschilddrüsenüberfunktion entwickelt. Es wurde versucht, noch weitere Formen ätiologisch herauszuarbeiten.

(KUHLENCORDT). Diese wurden mit den Begriffen quartärer und quintärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Beide setzten einen operativ "geheilten" primären Hyperparathyreoidismus voraus. Beim quartären Hyperparathyreoidismus hat dabei der primäre Hyperparathyreoidismus zu einer Nierenschädigung geführt, so daß eine regulative Nebenschilddrüsenüberfunktion resultiert. Tritt nach erfolgreicher Operation eines primären Hyperparathyreoidismus diese Krankheit erneut auf, so ergibt sich ein quintärer Hyperparathyreoidismus.

Geschichtlicher Rückblick

Die Geschichte des Hyperparathyreoidismus begann 1880, als SANDSTRÖM an der Rückseite der Thyroidea vier "Epithelzellhäufchen" entdeckte, die er, da er sie für embryonale Schilddrüsenreste hielt, "Parathyroideae" nannte. Acht Jahre später stieß MAURER auf die gleichen Gebilde und bezeichnete sie als "Epithelkörperchen". Durch die Aufklärung ihrer Morphologie und ihrer embryonalen Entwicklung erkannte KOHN (1895), daß sie von der Schilddrüse unabhängig sind.

Die Erforschung der Funktion der Epithelkörperchen begann mit GLEY (1891). Er zeigte, daß die Entfernung der Schilddrüse allein nicht zu Tetanie führte, wie es vorher allgemein angenommen worden war. VASSALAE und GENERALI ergänzten 1896 den Versuch GLEY's, indem sie nur die Epithelkörperchen entfernten und schon dadurch Tetanie hervorriefen. Sie erbrachten damit den Nachweis für den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Tetanie, führten diese Tetania parathyreoideopriva jedoch fälschlicherweise auf die Wirkung eines Toxins zurück, die sich erst nach Entfernung der Nebenschilddrüse entfalten könne.

Erst ERDHEIM (1906) entdeckte die Beziehung zwischen den Epithelkörperchen und dem Calciumstoffwechsel. Er vermutete, daß die Tetanie nach Parathyreoidektomie durch eine Hypocalcämie erzeugt werde. Diesen Zusammenhang bewiesen MAC CALLUM und VOEGTLIEN (1908). Sie zeigten, daß bei durch Nebenschilddrüsenexstirpation erzeugter Tetanie der Serumcalciumspiegel niedrig ist, und daß diese Tetanie nach Infusion von Calcium schwindet.

Die Auswirkungen eines Nebenschilddrüsentumors auf den menschlichen Organismus deutete erstmals ASKANAZY (1904) an, indem er auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges einer solchen Geschwulst mit der von RECKLINGHAUSEN (1891) beschriebenen Ostitis fibrosa hinwies. Auch ERDHEIM hatte 1907 bei Obduktionen festgestellt, daß Rachitis, Osteomalcie und Ostitis fibrosa häufig mit Epithelkörperchenvergrößerung einhergehen. Er faßte diese Vergrößerungen als Arbeitshypertrophie bei Kalkmangel auf. Dem widersprach SCHLAGENHAUFER (1915), der annahm, daß die Ostitis deformans durch einen Nebenschilddrüsentumor hervorgerufen sei.

Aufbauend auf diesen Theorien unternahm MANDL (1926) den ersten Versuch einer chirurgischen Therapie bei einem schweren Fall von Ostitis fibrosa. Zuerst

transplantierte er, den Vorstellungen ERDHEIM's folgend, es herrsche ein Mangel an Nebenschilddrüsengewebe, vier Epithelkörperchen eines frisch Verstorbenen. Nach der Transplantation besserte sich der Zustand des Patienten nicht. Nun entschloß sich MANDL, einen Tumor der Nebenschilddrüse zu suchen. Er entfernte ein tumorös vergrößertes Epithelkörperchen, woraufhin eine wesentliche Besserung im Befinden des Patienten eintrat. Damit war SCHLAGENHAUFER's Theorie bewiesen.

Nun fiel ein häufiges Zusammentreffen von Ostitis fibrosa und Nierensteinen auf, das nicht mehr als zufällig bezeichnet werden konnte. MANDL und UEBELHÖR (1933) nahmen experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen vor, um einen Zusammenhang zu beweisen. Nach vierwöchiger Injektion von Parathormon fanden sie bei allen Tieren Kalkzylinder in zahlreichen Kanälchen der Nierenpyramiden, was ihre Theorie stützte.

Das gemeinsame Vorkommen von primären Hyperparathyreoidismus und Ulcus duodeni beschrieb erstmals ROGERS (1947), ohne daß er an eine ursächliche Verbindung beider Erkrankungen dachte. Bis heute ist der pathogenetische Zusammenhang noch nicht restlos geklärt. Einerseits wird vermutet, daß die Hypercalcämie zu einer Hypersekretion der Belegzellen führt, andererseits nimmt man an, daß sie eine Verminderung der Schleimproduktion des Magens verursacht.

Eine Koinzidenz von primärem Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis wurde von COPE (1957) erstmals beschrieben. Auch hier ist der ursächliche Zusammenhang noch nicht bekannt. Nach der einen Theorie führt die Hypercalcämie des primären Hyperparathyreoidismus zu einer Erhöhung der Calciumionenkonzentration im Pankreassaft, was zu autodigestiven Vorgängen führt. Nach der anderen Theorie ist die Pankreatitis die primäre Erkrankung und führt über Kalkseifenbildung zu einer Hypocalcämie, die durch dauernde Stimulation der Nebenschilddrüsen einen autonomen Hyperparathyreoidismus verursacht.

Problemstellung

Das Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus ist erst seit einigen Jahrzehnten bekannt. Noch in den letzten Jahren wurden neue Folgeerkrankungen gefunden. Durch Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden kann die Diagnose heute häufiger als früher gestellt werden. Die Symptome dieser Erkrankung sind aber immer noch zu wenig bekannt, so daß Fehldiagnosen häufig sind.

Deswegen werden in dieser Arbeit 19 Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus vorgestellt. Im Vergleich mit der Literatur soll dabei festgestellt werden, welche diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bestehen, und welche bei unseren Patienten erfolgreich waren.

Um die Vielzahl der Symptome und die Verschiedenartigkeit der Krankheitsverläufe zu zeigen, wird eine Kasuistik aller Fälle gegeben.

Pathophysiologie und anamnestische Faktoren

Die eigentliche Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ist unbekannt. Lediglich in einigen Fällen tritt er im Rahmen eines polyendokrinen Syndroms auf (PYRAH), selten mit familiärer Beteiligung (BECKER).

Die normalen Nebenschilddrüsen sezernieren ein Hormon von Proteinstruktur mit einem Molekulargewicht von etwa 9000 (MARKS). Die Regulation der Parathormonausschüttung erfolgt über die Konzentration des ionisierten Calciums im Blut. Eine Erniedrigung des Serumcalciums stimuliert die Nebenschilddrüsen, ebenso wie ein erhöhtes Serumcalcium sie hemmt. Für ein Hormon, das auf die Nebenschilddrüsen wirkt, hat sich bis heute kein Hinweis gefunden. Die Hauptfunktion des Parathormons besteht in der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase in den engen Grenzen von 4,5 - 5,5 mVal/l. Von dieser genauen Einregulierung des Serumcalciumspiegels hängt die normale Funktion aller Zellen, insbesondere der des Nervensystems, der sekretorischen Drüsen und der Muskeln ab. (FOURMAN). Das Parathormon hat vier hauptsächliche Effekte:

1. Eine vermehrte Resorption von Calcium aus dem Knochen, wahrscheinlich durch Stimulierung der Osteoklasten (UEHLINGER)
2. Eine vermehrte Rückresorption von Calcium durch Angriff am tubulären Apparat der Niere.
3. Eine vermehrte Resorption von Calcium aus dem Darm.
4. Eine Verminderung der Phosphat-Rückresorption (ANDERSON).

Die Summe dieser Wirkungen ergibt eine Erhöhung des Serumcalciumspiegels und eine Tendenz zur Erniedrigung des Phosphatspiegels (MÜSSIGANG). Gleichzeitig wird trotz vermehrter Calciumrückresorption wegen des erhöhten Angebots Calcium vermehrt im Urin ausgeschieden. Die Stimulierung der Osteoklasten führt zu einer kompensatorischen Überaktivität der Osteoblasten, die sich in einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase äußert.

Beim primären Hyperparathyreoidismus findet sich pathologisch-anatomisch eine Vergrößerung eines, mehrerer oder aller Epithelkörperchen. Am häufigsten ist ein einzelnes Adenom, gelegentlich treten multiple Adenome auf. Auch eine Hyperplasie der "wasserhellen Zellen" oder der Hauptzellen aller vier Epithelkörperchen kommt vor. Sehr selten ist ein Nebenschilddrüsenkarzinom Ursache eines primären Hyperparathyreoidismus.

Folge der Epithelkörperchenvergrößerung ist eine vermehrte Inkretion von Parathormon. Dieser Vorgang ist autonom und führt nicht durch die resultierende Erhöhung des Serumcalciumspiegels zur Bremsung der Hormonausschüttung. Es gibt allerdings auch endokrin inaktive Tumoren der Nebenschilddrüsen, die zu keinerlei Manifestationen führen und nur zufällig bei Strumaoperationen oder Autopsien entdeckt werden. (ATTIE).

Die Hypercalcämie ist das hervorstechendste Merkmal eines primären Hyperparathyreoidismus, und daraus leiten sich eine Reihe seiner Symptome ab. Die vermehrte Calciumausscheidung im Urin macht verständlich, daß die Urolithiasis die häufigste Manifestation dieses Leidens ist. Sie findet sich in 60 - 80 % (MÜSSIGGANG) in Form von Calciumoxalat oder Calciumphosphatsteinen. Umgekehrt sollte bei jeder Nierensteinerkrankung versucht werden, einen primären Hyperparathyreoidismus auszuschließen, da er in etwa 1 - 10 % Ursache der Steinerkrankung ist. (HAAS). Noch häufiger ist dies bei beidseitigen und Rezidivsteinen der Fall (8 - 15 % (MÜSSIGGANG)).

In 9 - 24 % (KELLY) tritt ein primärer Hyperparathyreoidismus mit einem Ulcus duodeni oder ventriculi auf. Ob dafür der erhöhte Serumcalciumspiegel oder andere Faktoren verantwortlich sind, ist bis heute nicht geklärt. BARRERAS konnte zeigen, daß eine Hypercalcämie beim Menschen zu einem proportionalen Anstieg der Sekretion der Belegzellen führt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß diese Hypersekretion durch medikamentöse Vagotomie nicht beeinflussbar ist (PATTERSON). KELLY hingegen fand bei Ratten mit experimentellem Hyperparathyreoidismus in 73 % eine Verminderung der Schleimproduktion, also der defensiven Faktoren.

Alle Autoren weisen darauf hin, daß diese Untersuchungen bei verschiedenen Forschungsgruppen unterschiedlich ausgefallen sind. Trotzdem tendiert man heute zu der Meinung, daß die Hypercalcämie der entscheidende Faktor für die Entstehung des peptischen Ulcus beim primären Hyperparathyreoidismus ist. (LOZANO-TONKIN).

Ebenso ungeklärt ist die Koninzidenz von primärem Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis. Verschiedene Autoren (PLOUGH; KYLE; TURCHI) nehmen an, daß durch die primäre Pankreatitis mit umfassender Kalkseifenbildung über eine Hypocalcämie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ausgelöst wird, der durch dauernde Überlastung der Nebenschilddrüsen zur Bildung eines autonomen Nebenschilddrüsenadenoms führt. HAVERBACK indessen sieht in der Hypercalcämie die Ursache für die Pankreatitis, in der Vorstellung, daß eine Erhöhung der Calciumionenkonzentration im Pankreassaft die Umwandlung von Trypsinogen zu Trypsin beschleunigt und somit zu autodigestiven Vorgängen führt. Die letzte Theorie wird gestützt durch Untersuchungen, die auch bei anderen Zuständen von Hypercalcämie gehäuftes Auftreten von Pankreatitis sahen (MELTZER). So wird auch für die Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus allgemein die Hypercalcämie als auslösender Faktor angenommen.

Als weitere Folgen der Hypercalcämie werden Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Polyurie, Polydipsie, Brechreiz, Erbrechen und Gewichtsverlust angesehen. Weiterhin kann die Erhöhung des Blutcalciums zu psychischen Veränderungen führen, die der Höhe des Calciums proportional sind. Die Veränderungen reichen von Neurasthenien bis zu Psychosen und traten sowohl bei Hyperparathyreoidismus als auch bei anderen hypercalcämischen Zuständen auf (PETERSEN).

Metastatische Calcifizierungen können an der Niere zu Nephrocalcinose, am Auge zu Bandkeratopathie führen. Pathologische Ablagerungen von Kalk im Bindegewebsapparat sind für die häufig auftretenden rheumathoiden Beschwerden mit verantwortlich (DODDS).

Durch die Aktivität des Parathormons am Skelett kann es zu typischen Veränderungen kommen. Sie reichen von subperiostalen Knochenresorptionen besonders an den Phalangen bis zum voll ausgeprägten Bild der Osteodystrophia fibrosa cystica von RECKLINGHAUSEN. Charakteristisch ist das Schwinden der Lamina dura.

Um die Vielzahl der Symptome fassen zu können, ist es notwendig, eine gewisse Einteilung vorzunehmen. Am besten geschieht dies nach Organsystemen. So kann ein urologisches, ein gastrointestinales und ein osteologisches Syndrom unterschieden werden. Hinzu kommt der Begriff Hypercalcämie-Syndrom, mit dem alle Zustände erfaßt werden sollen, die obigen Organsystemen nicht zugeordnet werden können, meist aus Allgemeinsymptomen bestehen und wahrscheinlich durch die Hypercalcämie hervorgerufen werden. Allerdings kann diese Einteilung nicht voll befriedigen, da zum Beispiel das Symptom Obstipation als Allgemeinsymptom dem Hypercalcämie-Syndrom und nicht dem gastrointestinalen Syndrom zugeordnet wird.

Unterschiedlich sind auch die Verlaufsformen des primären Hyperparathyreoidismus. Neben Fällen, in denen trotz langer Krankheitsdauer zum Beispiel nur Urolithiasis auftritt, entwickeln andere im Verlauf der Krankheit das volle Symptomenbild. Als Sonderform kann der akute Hyperparathyreoidismus auftreten, der eine foudroyant oft tödlich verlaufende Variante des primären Hyperparathyreoidismus darstellt. Diese Parathyreoideatoxikose kann aus einem "chronischen" Hyperparathyreoidismus oder auch primär in der akuten Form entstehen (MAC LEOD). Klinisch sind die ausgeprägten Zeichen des Hypercalcämiesyndroms, Polydipsie und Polyurie, die zu Dehydration führen, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Inappetenz, Erbrechen und Obstipation, gelegentlich auch Durchfälle, sowie abdominale Schmerzen ebenso wie Adynamie, Extremitätenschmerz und Tachycardie zu finden (RODECK). Meist, aber nicht immer, (KUHLENCORDT; HÄNZE) findet sich hierbei ein extrem hoher Serumcalciumspiegel.

Kasuistik

Fall 1

44jährige Patientin L.T.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit drei Monaten ischiasähnliche Schmerzen im linken Bein. Stationäre Aufnahme wegen Subileus und "nervöser Zustände". Zusätzlich klimakterische Beschwerden.

Abklärung und Diagnosestellung in hiesiger I. Medizinischer Klinik. Dortiges Krankenblatt nicht mehr zugänglich.

Operation: (6.7.65) Entfernung je eines linsengroßen Epithelkörperchens am rechten und linken Schilddrüsenpol.

Histologie: Hyperplasie der wasserhellen Zellen mit wasserklarem Protoplasma.

Postoperativer Verlauf: Serumcalciumwerte zwischen 4,7 und 5,5 mVal/l.

Fall 2

56jährige Patientin L. Sch.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: Seit 14 Jahren Cholelithiasis. Vor 10 Jahren wegen Rheumatismus in Behandlung. November 1966 Aufnahme in die I. Medizinische Klinik wegen Gallensteinkolik. Der erhöhte Serumcalciumwert von 7,4 mVal/l wurde nicht kontrolliert. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase betrug zu diesem Zeitpunkt 100,2 mU/ml. Dezember 1966 Cholecystektomie.

Fünf Tage post operationem erstmals Erbrechen, das sich nach Entlassung noch verstärkte. Schwerstes Krankheitsgefühl, muskuläre Adynamie, Inappetenz, Gewichtsabnahme (8,5 kg in 4 Monaten). Polyurie (3 - 4 l/d). Polydipsie (3,5 l/d). Auftreten eines Psychosyndroms: Verlangsamung der Patientin, Schwierigkeiten beim Sprechen. Erneute stationäre Aufnahme.

Laborchemische Untersuchungen: deutliche Hypercalcämie von 7,3 - 11,2 mVal/l, Hypercalciurie mit 36,6 mVal/d. Anorganisches Phosphat im Serum mit 3,1 - 3,9 mg % normal, im Urin mit 1,2 gr/d erhöht. Hypomagnesiämie von 1,28 - 1,55 mVal/l, Magnesiumausscheidung im Urin normal, Hypokaliämie von 3,7 mVal/l. Aktivität der alkalischen Phosphatase mit 96,2 mU/ml leicht erhöht.

Beckenkammbiopsie: ausgeprägte Fibroosteoklasie.

Röntgen: Skelett und Ausscheidungsurogramm ohne pathologischen Befund.

Angiographie: Vergrößerung des bogenförmigen Verlaufs der Arteria thyreoida superior, die zudem etwas nach medial verdrängt ist.

Schilddrüsenszintigramm: kein Hinweis für Lokalisation.

Nebenschilddrüsenszintigramm: kein Hinweis für Lokalisation.

Operation: (13.2.67): In der Umgebung der Schilddrüse kein pathologisches Nebenschilddrüsengewebe. Präparation entlang der Arteria carotis dextra bis zum Abgang aus der Arteria subclavia. Oberhalb der Trachea und dem Abgang der rechten Arteria carotis findet sich ein walnußgroßer Tumor, der aus dem Mediastinum hochgezogen und in toto entfernt wird.

Histologie: solides, trabekuläres, teils auch mikrofollikuläres Adenom der Nebenschilddrüse.

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf Werte von 4,7 - 5,2 mVal/l, Rückgang der Calciumpaasscheidung im Urin auf 1,7 - 2,2 mVal/d. Besserung des Allgemeinbefindens der Patientin und Rückkehr der Körperkräfte. Bei Nachuntersuchungen (bis 2 Jahre nach der Operation) Normalwerte bis auf eine Hypomagnesiämie. Substitution mit Magnesium.

Fall 3

63jähriger Patient J. F.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor 10 Jahren erstmals Nierenkolik mit Abgang eines Steines. In der Folge noch fünf Steinabgänge, teils mit, teils ohne Kolik. Seit zwei Jahren "rheumatische" Beschwerden an den Beinen, Fingern, Schultern und Wirbelsäule, die zu Bewegungseinschränkungen führten, auch in Ruhe vorhanden waren, besonders aber beim Treppensteigen auftraten. In den letzten sechs Monaten 6 kg Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Zunahme des Durstgefühls. Verlangsamte Bewegungen, schleppender Gang. Im Februar 1967 Aufnahme in die Medizinische Klinik.

Laborchemische Untersuchungen: Calcium im Serum mit 6,8 - 7,3 mVal/l erhöht, Calcium im Urin 200 - 220 mg/d, das anorganische Phosphat im Serum mit 2,5 - 2,8 mg%, das anorganische Phosphat im Urin mit 840 - 900 mg/d, ebenso wie die alkalische Phosphatase mit 22 - 33 mU/ml und die alpha-Amylase im Serum mit 24 U im Normbereich.

Funktionelle Untersuchungen: Leichte Einschränkung der Kreatinin-Clearance. Die erhöhte Phosphatclearance (23 und 32 ml/min) fiel auch nach Calciuminfusion nicht signifikant ab. Die tubuläre Phosphatrückresorption war mit 59, 72 und 75 % erniedrigt.

Röntgen: Allgemeine Osteoporose und Corticalisverdünnung besonders im Bereich der Röhrenknochen. Pfefferkorn- bis linsengroße Verkalkungen an der Papillen-Markgrenze der Niere.

Angiographie: Passagere, feinfleckige, mandelgroße Kontrastierung und Parenchymfärbung im Bereich des rechten unteren Schilddrüsenpols.

Operation: (13.4.1967): Entfernung eines pflaumengroßen Tumors am rechten unteren Schilddrüsenpol.

Histologie: Solides Epithelkörperchenadenom, einige Bezirke mit erheblicher Proliferationstendenz, wobei infiltratives Wachstum nicht sicher abgrenzbar ist.

Postoperativer Verlauf: Komplikationslos. Abfall des Serumcalciums auf Werte um $4,5 \text{ mVal/l}$. Bei der Nachuntersuchung, 3 Monate nach der Operation, normales Serumcalcium, normaler Ausfall des Kyle-Tests. Die rheumatoiden Beschwerden waren fast völlig abgeklungen, der Patient konnte jetzt zum Beispiel ins Auto steigen, was im vorher nicht möglich war. Gewichtszunahme von vier kg, Normalisierung des Durstgefühls.

Fall 4

51jährige Patientin M. Sch.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: Seit 9 Monaten schweres Krankheitsgefühl und muskuläre Adynamie, so daß nur noch eine kurze Gehstrecke mit Stützen zurückgelegt werden konnte. Gleichzeitig rheumähnlicher Schmerz, der sich zuerst in Berührungs- und Stoßempfindlichkeit der Beine und dann auch der Arme äußerte. Gelegentlich Oberbauchbeschwerden, seit längerer Zeit Obstipation, häufig Übelkeit und Brechreiz und gelegentlich auch Erbrechen. Gewichtsverlust 6 kg in den letzten Monaten. Jetzt wegen der rheumähnlichen Beschwerden Untersuchung in einer Rheumaklinik. Wegen der erhöhten alkalischen Phosphatase Verdacht auf einen obstruierenden Gallengangsprozeß. Deswegen Überweisung in die hiesige Klinik zur eventuellen Revision der Gallenwege. Wegen des erhöhten Serumcalciums Verdacht auf einen primären Hyperparathyreoidismus.

Untersuchungsbefund: Patientin in reduziertem Allgemeinzustand mit vergrößerter Schilddrüse und lebhafter Psyche. Ausgeprägte Muskelatrophie an den unteren Extremitäten.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie von $6,3 \text{ mVal/l}$. Für das Calcium im Urin ($9,4 \text{ mVal/l}$) und das anorganische Phosphat im Serum ($2,7 \text{ mg\%}$) wurden Normalwerte bestimmt. Die alkalische Phosphatase war auf 118 U erhöht.

Funktionelle Untersuchungen: Erhöhung der Phosphatclearance auf $22,6 \text{ ml/min}$ ohne Abfall nach Infusion von Calcium. Erniedrigung der tubulären Phosphatrückresorption auf 63 %.

Röntgen: Diffus verminderter Kalkgehalt an Schädel und Tibia beidseits. Zystische Aufhellung im Metacarpalgelenk I beidseits und in beiden Scapulae. Corticaliserosionen am Schaft des Radius rechts, am Schaft der Mittelphalanx des rechten Mittelfingers, am Kniegelenk, sowie an der Grundphalanx des linken Ringfingers. Zusätzlich Arthrosis deformans in beiden Metacarpalgelenken I.

Tastbefund: Hinter dem rechten unteren Schilddrüsenpol war ein pflaumengroßer, verschieblicher Knoten tastbar.

Angiographie: gefäßreicher Prozeß im Bereich des rechten unteren Epithelkörperchens.

Operation (11.7.1967): Entfernung eines hinter dem rechten unteren Schilddrüsenpol liegenden, 5 mal 2 cm großen Tumors.

Histologie: solides trabekuläres Nebenschilddrüsenadenom verbunden mit Strukturen, die einem kapillaren und cavernösen Hämangiom entsprechen.

Postoperativer Verlauf: Zystopyelitis mit fraglicher Steinpassage. Abfall des Serumcalciums auf Werte um 4,0 mVal/l. Eineinhalb Jahre nach der Operation wurde der Serumcalciumwert mit 4,9 mVal/l bestimmt.

Fall 5

31jähriger Patient U.S.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: Erkrankungsbeginn vor 6 Monaten mit Symptomen einer schweren konsumierenden Erkrankung; Darmgrippe und Brechdurchfall; Nachlassen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit; er fühlte sich müde und kraftlos; das Erbrechen habe bis zur Aufnahme zugenommen und sei schließlich profus nach jeder Nahrungsaufnahme erfolgt. Gewichtsverlust von 10 kg in 6 Monaten.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie von 5,7 - 7,3 mVal/l, Hypercalciurie (31 - 47 mVal/die); Normalwerte für das anorganische Phosphat im Serum (3,4 - 3,9 mg%) und im Urin (0,4 - 0,9 g/die). Hypomagnesiämie (0,9 - 1,3 mVal/l), Hypermagnesiurie von 10,8 - 19,2 mVal/l. Normale alkalische Phosphatase.

Funktionelle Untersuchungen: Phosphatclearance mit 14,5 ml/min normal.

Röntgen: kein pathologischer Befund.

Beckenkammbiopsie: kein Hinweis für primären Hyperparathyreoidismus.

Angiographie: kein verdächtiges Gebilde.

Schilddrüsenzintigramm: kein Hinweis für Epithelkörperchenadenom.

Operation (13.9.67): trotz eingehender Exploration des Halsbereichs wird kein Nebenschilddrüsentumor gefunden.

Postoperativer Verlauf: nach kurzem Abfall des Serumcalciums auf 5,7 mVal/l erneuter Anstieg auf 7,3 mVal/l. Weiterhin Erbrechen, unaufhaltsamer Kräfteverfall und unbeeinflussbare Elektrolytstörungen.

2. Operation (24.9.67): nochmaliges erfolgloses Explorieren des Halsgebiets. Jetzt vordere Mediastinotomie durch mediane Spaltung des Sternums; auch hier fand sich kein dystopes Epithelkörperchengewebe. Nun wurde die Thymektomie angeschlossen. Auch im Thymus makroskopisch kein Anhalt für einen Tumor.

Histologie: die histologische Untersuchung des Thymus ergab eine fehlende Involution und ein dystopes Epithelkörperchen. Es bestand aus Hauptzellen mit oxyphilen Zellen in den Randbezirken.

Postoperativer Verlauf: komplikationslos. Gewichtszunahme des Patienten; sukzessiver Rückgang der Hypercalcämie auf 4,8 mVal/l.

Nachuntersuchung: 4 Monate nach der Operation Gewichtszunahme von 20 kg. Schwinden der abdominellen Symptomatik. Auch 2 Jahre später Normalwerte für das Serumcalcium. Weiterbestehen einer Hypomagnesiämie.

Fall 6

55jähriger Patient E.C.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor 5 Jahren erstmals röntgenologisch ein Ulcus duodeni gesichert. Seitdem rezidivierende Beschwerden; gleichzeitig Schmerzen im linken Kniegelenk, die sich seit 3 Jahren auch im rechten Kniegelenk, in beiden Sprunggelenken und im Hüftgelenk äußerten. Der Patient klagte über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und zunehmende Leistungsminderung. Seit einem halben Jahr starkes Durstgefühl (2 - 3 l Trinkmenge/Tag). Zudem Appetitlosigkeit, zunehmendes Völlegefühl und Obstipation. Häufige depressive Verstimmungen.

Laborchemische Untersuchungen: Erhöhung des Serumcalciums auf 6,2 - 7,5 mVal/l und des Calciums im Urin auf 405 - 890 mg/d, auch bei calciumarmer Kost; normales anorganisches Phosphat im Serum (2,6 - 4,2 mg%). Erhöhte alkalische Phosphatase (59 bzw. 66 IE/l).

Funktionelle Untersuchungen: auf 52 und 59 % erniedrigte tubuläre Phosphatrückresorption. Nach Infusion von Calcium kein Abfall der Phosphatclearance.

Röntgen: Ulcus duodeni und ausgeprägte Skelettentkalkung. Zystenartige Veränderungen am Os ileum beidseits und an zahlreichen Rippen. Auftreibung der 6. und 7. Rippe. Pathologische Fraktur der 2. Rippe; osteolytische Veränderungen an der Schädelkalotte, an der 5. Rippe und am rechten Oberschenkel; an einzelnen Fingerendgliedern periostale und endostale Usuren. Knochenzysten im Mittelglied des linken Mittelfingers und im Os metacarpale I.

Beckenkammbiopsie: Osteoklastischer Knochenabbau mit ausgeprägter Lakunenbildung und unregelmäßiger Neubildung von Osteoid. Beginnende Fbrosierung des Knochenmarks.

Angiographie: Darstellung eines apfelgroßen Tumors im oberen Mediastinum.

Operation (18.12.67): Entfernung von 2 Tumoren vom unteren rechten und linken Schilddrüsenpol. Die Tumoren waren bohnergroß und 5 und 6 g schwer. Der angiographisch dargestellte Tumor konnte nicht gefunden werden.

Histologie: bei beiden Tumoren handelte es sich um solide und trabekuläre Nebenschilddrüsenadenome, die aus sogenannten wasserhellen Zellen bestanden.

Postoperativer Verlauf: unveränderte Leistungsminderung und depressive Stimmungslage. Auftreten einer Schwellung an der rechten Hand, bei der es sich röntgenologisch um eine große zystische Auftreibung des Os metacarpale III handelte. Fortbestehen der Hypercalcämie ($6,0 - 6,9 \text{ mVal/l}$) und der Hypercalciurie ($618 - 740 \text{ mg/d}$). Das anorganische Phosphat im Serum war mit $1,3 - 3,0 \text{ mg\%}$ erniedrigt bis normal. Die tubuläre Phosphatrückresorption war mit 53 und 64% weiterhin erniedrigt. Bei der nochmaligen Angiographie konnte der mediastinale Tumor nicht dargestellt werden. Das Pneumomediastinum zeigte eindeutig einen Tumor am hinteren oberen Mediastinum.

2. Operation (19.2.1968): Posterolaterale Thorakotomie zur Exploration des hinteren Mediastinums. Nach Abdrängung des rechten Lungenoberlappens Exstirpation eines 32 g schweren, 10 mal 3 cm großen Tumors aus dem hinteren oberen Mediastinum, der nach dorsal von der Wirbelsäule, nach ventral vom Ösophagus und nach caudal von der Vena azygos begrenzt war.

Histologie: teils solides, teils trabeculäres Nebenschilddrüsenadenom, fast nur aus wasserhellen Zellen bestehend.

Postoperativer Verlauf: zunächst Zunahme der Beschwerden in beiden Hüftgelenken und Beinen. Besserung nach Gabe von Vitamin D. Das Calcium im Serum fiel auf $4,0 \text{ mVal/l}$.

Nachuntersuchung: 3 Monate nach der Operation völlige Beschwerdefreiheit, keine intestinalen Symptome, keine depressive Stimmungslage, Rückgang des Durstgefühls, Normalisierung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung. Normalwerte für die Elektrolyte: Calcium im Serum $4,3 - 5,2 \text{ mVal/l}$, Calcium im Urin $138 - 148 \text{ mg/d}$, anorganisches Phosphat im Serum $3,1 - 4,3 \text{ mg\%}$. Tubuläre Phosphatrückresorption 83%.

Fall 7

44jährige Patientin H.K.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 15 Jahren rezidivierend Schmerzen im linken Oberbauch, die in die linke Leiste ausstrahlten. Vor 10 Jahren Spontanabgang eines Nierensteins, gleichzeitig Hämatemesis und Teerstühle, deren Ursache durch Röntgenuntersuchung nicht geklärt werden konnten. Chronische Obstipation und gelegentliches Erbrechen.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie ($5,9 - 6,8 \text{ mVal/l}$) und Hypercalciurie (45 mVal/l). Normwerte für das anorganische Phosphat im Serum ($2,6 - 4,1 \text{ mg\%}$) und im Urin ($0,1 - 1,3 \text{ g/d}$). Magnesium mit $1,6 - 7,3 \text{ mVal/l}$ im Serum und $8,92 - 10,54 \text{ mVal/l}$ im Urin normal. Alkalische Phosphatase mit 73 mU/l im oberen Normbereich.

Funktionelle Untersuchungen: Erhöhung der Phosphatclearance auf 22,8 ml/min ohne signifikanten Abfall nach Calciuminfusion (19,3 ml/min).

Röntgen: frisches Ulcus duodeni an der Vorderwand. Niere und Skelett ohne pathologischen Befund.

Beckenkammbiopsie: Materialausbeute zu gering.

Angiographie: ohne pathologischen Befund.

Schilddrüsenszintigraphie: ohne pathologischen Befund.

Operation (15.11.68): Entfernung eines über haselnußgroßen Tumors aus der rechten Schilddrüse.

Histologie: teils solides, teils trabeculäres Nebenschilddrüsenadenom.

Postoperativer Verlauf: 3 Tage nach der Operation Kribbeln in den Fingern und angedeutet positives Chvostek'sches Zeichen. Besserung nach Gabe von Calciumbrausetabletten. Abfall des Serumcalciums auf 4,4 - 4,5 mVal/l.

Nachuntersuchung: 3 Monate nach der Operation normale Elektrolytwerte. Serumcalcium 4,8 mVal/l. Nach Infusion von Calcium kam es zu einem Absinken der Phosphatclearance von 8,9 auf 3,7 ml/min.

Fall 8

37jährige Patientin L.V.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 2 Jahren rezidivierende Ober- und Mittelbauchbeschwerden, von zum Teil kolik- und krampfartigem Charakter, die nach links in den Rücken ausstrahlen. Seit 6 Wochen schweres Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust 10,5 kg in 6 Wochen. Gelegentlich Erbrechen, depressive Stimmungslage.

Voroperation: im März 1969 wurden durch Nephrotomie mehrere Konkreme aus dem Nierenbeckenkelchsystem entfernt.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie von 6,8 - 7,3 mVal/l, positive Sulkowitsch-Probe. Normales anorganisches Phosphat im Serum (2,2 - 2,3 mg%) und im Urin 22 mg%. Normales Serummagnesium (1,9 mg%); Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf 229 mU/ml, der Lipase im Serum auf 573 E.

Funktionelle Untersuchungen: erhöhte Phosphatclearance mit 24 ml/min; erniedrigte tubuläre Phosphatrückresorption mit 70 %.

Röntgen: verbreiterte Gallenwege mit dem Verdacht auf ein präpapillär gelegenes Choledochus-Konkrement. Abbau der Intervalveolarsepten. Zudem

Hydronephrose rechts mit pflaumengroßem Konkrement im obersten Abschnitt des Ureters, sowie kirschgroße Konkremente im caudalen Kelchgruppenbereich der rechten Niere und ein kleines, reisgroßes Konkrement im caudalen Kelchgruppenbereich der linken Niere.

Beckenkammbiopsie: unregelmäßig ausgeprägte Fibrosierung des Markgewebes mit geringgradiger Knochenresorption.

Palpation: walnußgroßer, derber Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens.

Angiographie: mediale Verdrängung der Arteria thyreoidea inferior. Schwache Kontrastmittelanreicherung im Bereich des rechten unteren Schilddrüsenlappens.

Schilddrüsenszintigramm: kalter Knoten im rechten unteren Schilddrüsenlappen.

Nebenschilddrüsenszintigramm: vermehrte Aktivitätsanreicherung im rechten unteren Schilddrüsenlappen.

Operation: (5.5.1969): Entfernung eines kirschgroßen, 18 g schweren Tumors aus dem rechten unteren Schilddrüsenlappen.

Histologie: teils solides, teils azinöses Nebenschilddrüsenadenom, bestehend aus wasserhellen Zellen.

Postoperativer Verlauf: bis auf Kribbeln in den Fingern komplikationslos. Abfall des Serumcalciums auf 4,0 mVal/l. Gewichtszunahme der Patientin.

Fall 9

39jährige Patientin H. L.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor 18 Jahren erstmals Nachweis eines Ulcus duodeni. Seither fast jedes Jahr Ulcusbeschwerden. Seit 8 Jahren Nierenkoliken. Seither Abgang von 7 Steinen. Seit 4 Jahren Krankheitsgefühl, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. In letzter Zeit Inappetenz und Polydipsie (2 - 3 l Flüssigkeit pro Tag). Seit 2 Jahren waren rezidivierende Pankreatitiden nachgewiesen worden.

Voroperation: vor 5 Jahren Pyelolithomie.

Laborchemische Untersuchungen: normale bis leicht erhöhte Serumcalciumwerte (5,35 - 5,65 mVal/l). Calcium im Urin 20,4 mVal/l. Erniedrigtes anorganisches Phosphat im Serum (1,9 - 2,1 mg%). Der Wert im Urin betrug 45-49 mg%. Normales Serummagnesium (1,9 mVal/l) erhöhte alkalische Phosphatase 118 und 184 U.

Funktionelle Untersuchungen: Erhöhung der Phosphatclearance auf 24,2 und 27,4 ml/min. Verminderte tubuläre Phosphatrückresorption mit 71 %.

Röntgen: Ulcus duodeni und spontan schattengegebendes Konkrement im Kelch der rechten Niere.

Beckenkammbiopsie: kein ausreichendes Material gewonnen.

Angiographie: Verdacht auf mindestens einen Tumor links oberhalb der Schilddrüse, in Höhe des 5. bis 6. Brustwirbelkörpers.

Schilddrüsenzintigramm: ohne pathologischen Befund.

Nebenschilddrüsenzintigramm: kein pathologischer Befund

Operation (24.10.1969): zunächst Extirpation von 3 eutopen Tumoren: ein 2,5 cm langer, vom rechten oberen, ein kirschgroßer, vom oberen linken und ein weiterer kirschgroßer vom unteren linken Pol der Schilddrüse. Bei der weiteren Exploration konnte retrosternal in Höhe der rechten Clavicula ein über walnußgroßer Tumor aus dem vorderen Mediastinum entfernt werden.

Histologie: bei allen 4 Tumoren handelte es sich um solide, überwiegend medulär wachsende Nebenschilddrüsenadenome.

Postoperativer Verlauf: Kribbeln in den Fingern und ein tetanischer Anfall konnten durch intravenöse Calciumgaben gut beherrscht werden. Abfall des Serumcalciums auf 3,3 - 4,0 mVal/l.

Nachuntersuchung: 9 Monate nach der Operation Wohlbefinden der Patientin bei normalen Elektrolytwerten. Calcium im Serum 4,5 mVal/l. Calcium im Urin 17 mVal/d. Anorganisches Phosphat 3,9 mg%. Alkalische Phosphatase 48,2 mU/ml.

Fall 10

52jährige Patientin C.M.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 2 Jahren rezidivierende Flankenschmerzen, die in den Unterbauch und in den Genitalbereich ausstrahlten. Jetzt stationäre Aufnahme wegen Nierenkoliken.

Röntgen: Prävesikales Konkrement.

Laborchemische Untersuchungen: Erhöhung des Calciums im Serum (5,8 - 6,1 mVal/l) im Urin auf 352-544 mg/d, auch bei calciumarmer Kost.

Funktionelle Untersuchungen: nach der Infusion von Calcium kam es nur zu einem geringen Absinken der Phosphatclearance.

Operation (18.2.1970): Entfernung verschiedener Gewebsbrocken aus dem Bereich der Schilddrüsen.

Histologie: der Gewebsbrocken aus dem rechten oberen Schilddrüsenpol enthält Epithelkörperchengewebe, das Hinweise auf gesteigerte Funktion erkennen läßt. Es handelt sich um Hauptzellen mit transparentem Zytoplasma.

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf 4,1 - 4,7 mVal/l.

Fall 11

29jährige Patientin M.W.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 2 Monaten krampfartige Schmerzen in beiden Nierenlagern, die in die Blase ausstrahlen. Dabei verstärktes Durstgefühl (2 - 2 1/2 l Flüssigkeit/Tag). Appetitverminderung mit Gewichtsverlust von 6 kg in 4 - 5 Wochen.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie von 6,8 - 7,1 mVal/l, Hypercalciurie (7,4 mVal/l). Anorganisches Phosphat im Serum 2,3 mg%, im Urin 31 mg%. Erhöhte alkalische Phosphatase auf 198 und 237 mU/ml.

Funktionelle Untersuchungen: Erhöhung der Phosphatclearance auf 22,5 ml/min, Erniedrigung der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption auf 64,8%.

Röntgen: am Skelett kein pathologischer Befund. Mehrere Konkreme in der linken Niere, erbsgroßes Konkrement in der rechten Niere.

Angiographie: fragliche Gefäßverdrängung nach rechts caudal in Höhe des 7. Halswirbelkörpers.

Schilddrüsenzintigramm: kalter Knoten im rechten unteren Schilddrüsenlappen.

Nebenschilddrüsenzintigramm: schwache Aktivitätsanreicherung im rechten unteren Schilddrüsenpol.

Operation (16.7.1970): Entfernung eines pflaumengroßen, derben, 12 g schweren Gebildes aus dem rechten caudalen Schilddrüsenpol.

Histologie: Trabekuläres Hauptzelladenom der Nebenschilddrüse.

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf 4,2 - 4,7 mVal/l.

Nachuntersuchung: 2 Wochen postoperativ: Calcium im Serum 4,7 mVal/l. Anorganisches Phosphat im Serum 3,7 mg%. Alkalische Phosphatase 337 mU/ml, tubuläre Phosphatrückresorption 83%. 3 Monate postoperativ: guter Allgemeinzustand der Patientin, normale Calciumwerte, normales Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenzintigramm.

Fall 12

43jähriger Patient A.D.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 3 Jahren rezidivierende Nierenkoliken. Seither sollen insgesamt 25 Nierensteine abgegangen sein. Jetzt Aufnahme wegen rezidivierender Flankenschmerzen links und rezidivierender Makrohämaturie.

Voroperation: vor 2 Jahren und vor einem halben Jahr Ureterolithomie.

Laborchemische Untersuchungen: normale bis erhöhte Serumcalciumswerte (5,3 - 6,1 mVal/l). Hypercalciurie von 245 mg%. Anorganisches Phosphat im Serum 2,5 - 3 mg%, im Urin 50 mg%. Normale alkalische Phosphatase (40 mU/ml).

Funktionelle Untersuchungen: erhöhte Phosphatclearance (21,1 und 30,4 ml/min), die auch nach Infusion von Calcium nicht entscheidend absinkt.

Röntgen: Konkrementenschatten in Höhe der Linea terminalis. Kein Hinweis für Skelettbeteiligung.

Operation (21.7.1970): hinter dem linken unteren Schilddrüsenpol findet sich ein blaßgraues, daumenendgliedgroßes Gebilde, das entfernt wird.

Histologie: Mikrofollikuläres, vorwiegend eosinophiles Adenom eines Epithelkörperchens mit kleinen Anteilen von Hauptzellen und mit wasserhellen Zellen.

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf 4,2 - 4,5 mVal/l.

Fall 13

49jährige Patientin E.L.

Familienanamnese: unauffällig.

Anamnese: seit 3 Jahren Polydipsie (3 l Flüssigkeit/Tag). Krankheitsgefühl mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und verminderter Leistungsfähigkeit seit 2 Jahren. Häufiges Erbrechen. Seit 9 Monaten Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust von 20 kg in einem halben Jahr. Jetzt Aufnahme wegen einer unklaren Schwellung im Bereich der rechten Tränenwege. Probeexzision aus dem krankhaften Prozeß; maligner Riesenzelltumor bzw. Metastase eines solchen. In der Folge Suche eines Primärtumors. Zytostatische stationäre Behandlung. Ein halbes Jahr nach stationärer Aufnahme Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus.

Voroperation: Deckung eines 5 Markstück-großen osteolytischen Defekts am Schädel mit einer Paladurplastik.

Laborchemische Untersuchungen: Elektrolyte im Serum: Calcium 6,6 - 9,8 mVal/l. Anorganisches Phosphat 2,0 - 4,1 mg%, Magnesium 1,83 - 2,21 mVal/l. Elektrolyte im Urin: Calcium 7,98 - 12,13 mVal/l, anorganisches Phosphat 29 - 34 mg%, Magnesium 2,88 mVal/l. Aktivität der alkalischen Phosphatase 390 - 1275 mU/ml.

Funktionelle Untersuchungen: Phosphatclearance 24 und 28 ml/min. ohne wesentlichen Abfall nach Calciuminfusionen. Die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption war mit 43 und 61 % vermindert.

Röntgen: zahlreiche osteolytische Herde, sowohl am Ober- als auch am Unterschenkel, weitere Osteolysen von circa Apfelgröße im Bereich des linken Beckenkamms und von circa Tischtennisballgröße in Nähe der linken Ileosakralfuge. Ebenso osteolytische Herde im Bereich des Schädels, des Unterkiefers und mehrerer Rippen. Weichteildichte Verschattung mit Demineralisation des umliegenden Knochengewebes in der Gegend der rechten Siebbeinzellen. Pathologische Fraktur der 9. Rippe.

Angiographie: weitgestellter Truncus thyrocervicalis rechts.

Schilddrüsenzintigramm: unauffällig.

Operation (4.11.1970): Exstirpation eines walnußgroßen Tumors vom rechten unteren Schilddrüsenpol.

Histologie: Nebenschilddrüsenadenom. Einige Zellen mit erheblicher proliferativer Tendenz ohne sichere maligne Entartung.

Postoperativer Verlauf: komplikationslos. Abfall des Serumcalciums auf 4,5 - 5,2 mVal/l. Gewichtszunahme von 6 kg in 4 Wochen. Kontinuierliche Rückbildung der Osteolysen.

Fall 14

46jährige Patientin E. Sch.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 6 Monaten Schmerzen im Bereich des rechten Tibiakopfs. Vor 4 Monaten Tibiakopffraktur rechts. Operative Versorgung in einem auswärtigen Krankenhaus. Es handelte sich um eine pathologische Fraktur. Die Histologie des zystischen Tumors an der Frakturstelle ergab einen Riesenzelltumor.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie von über 6 mVal/l, Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie. Alkalische Phosphatase 266 mU/ml.

Schilddrüsenzintigramm: kein pathologischer Befund.

Pneumomediastinum: kein pathologischer Befund.

Angiographie: kirschgroße Kontrastmittelanreicherung am rechten caudalen Schilddrüsenpol.

Röntgen: längs verlaufende Verkalkungen in der rechten und mehrere linsengroße, kalkdichte Verschattungen in der linken Niere, Mehrere kleinfleckige Aufhellungszonen mit sklerosiertem Randsaum am Schädel und am rechten Akromion. Scharf begrenzte Aufhellungsfigur im mittleren Schaftdrittel des linken Oberschenkels. Beginnender knöcherner Durchbau der Tibiakopffraktur.

Beckenkammbiopsie: Umbauvorgänge, die für den primären Hyperparathyreoidismus typisch sind.

Operation (15.6.1971): ein pflaumengroßes Adenom am rechten unteren Schilddrüsenpol kann in toto extirpiert werden.

Postoperativer Verlauf: gute Erholung der Patientin. Allmählicher Abfall der Serumcalciumwerte auf normale bis subnormale Werte. Die auftretende leichte Tetanie mit positivem Chvostek'schen Zeichen konnte durch Calcium intravenös und Calciumbrausetabletten gut beherrscht werden.

Fall 15

51jährige Patientin F.K.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor 10 Jahren erstmals Nierenkolik. Fieberhafte Pyelonephritis links vor 7 Jahren. Bis jetzt zahlreiche weitere Nierenkoliken. Seit einem Vierteljahr müde und schlaff, häufig Übelkeit. Vor 2 Monaten Entfernung einer pyelonephritischen Schrumpfniere links. Histologisch ergaben sich eine Hydronephrose und chronische interstitielle Pyelonephritis, sowie eine Nephrocalcinose.

Voroperation: vor 9 Jahren operative Nierenbeckensteinentfernung links. Vor 5 Jahren operative Entfernung eines Harnleitersteins. Vor 2 Monaten Nephrektomie links.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie zwischen 5,4 und 6,0 mVal/l. Hypophosphatämie mit 0,92 - 1,92 mg%. Normales Serummagnesium mit 1,77 mVal/l. Hypercalciurie (8,7 g/d), normale Werte für die alkalische Phosphatase und alpha-Amylase.

Schilddrüsenzintigramm: kein pathologischer Befund.

Nebenschilddrüsenzintigramm: kein pathologischer Befund.

Pneumomediastinum: krankhafter Prozeß im Bereich des rechten unteren Schilddrüsenpols.

Operation (31.12.1971): Entfernung von 2 Adenomen: ein 1 cm großes vom rechten unteren und ein 1,5 cm großes vom linken unteren Schilddrüsenpol.

Histologie: Parathyreoideaadenome aus großen eosinophilen Zellen mit nur kleinen Nestern, sogenannter Hauptzellen.

Postoperativer Verlauf: Komplikation durch einen enzephalographisch nachgewiesenen Herdprozeß, der sich jedoch auf durchblutungsfördernde Therapie hin zurückbildete. Abfall des Serumcalciums auf 4,7 mVal/l.

Fall 16

47-jähriger Patient W.B.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor 20 Jahren erstmals rezidivierende Duodenalgeschwüre und Nierensteine bzw. Nierengries. 1965 erstmals Diagnose: primärer Hyperparathyreoidismus. Bei der damaligen Operation wurden 2 Knoten aus der Umgebung der Schilddrüse entfernt. Histologisch handelte es sich um "2 kleine Nebenschilddrüsenadenome in Gestalt folliculärer Adenome". Eine Woche danach Magenresektion nach Billroth II wegen eines ins Pankreas penetrierenden Ulcus duodeni. Im November 1968 Oberbauchkoliken und Ikterus. Daraufhin Cholezystektomie und Choledochoduodenostomie. Im Dezember 1969 rezidivierende Oberbauchbeschwerden mit Kollaps und Unverträglichkeit von Speisen. Dabei rascher Anstieg der Urindiastase und Subikterus. 2 Jahre später rezidivieren der Beschwerden und Teerstühle.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie (6,9 mVal/l), Hypophosphatämie (1,6 mg%), normale Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin (182 mg/d bzw. 692 mg/d). Erhöhte alpha-Amylase im Urin (1860 mU/ml).

Funktionelle Untersuchungen: nach Infusionen von Calcium ging die Phosphatclearance von 26 ml/min nur auf 23 ml/min zurück.

Voroperation: vor 6 Jahren Entfernung eines Nierenbeckensteins links mit Resektion des unteren Pols der linken Niere.

Röntgen: Abdomen: kein pathologischer Befund. Intravenöses Pyelogramm: leichte Verplumpung einiger Kelche, ohne Konkrementnachweis. Im medialen, kranialen Anteil des Schenkelhalses kleine zystische Aufhellung.

Angiographie: Verdacht auf einen Tumor rechts unterhalb der Schilddrüse.

Nebenschilddrüsenzintigraphie: fragliche Aktivitätsanreicherung am rechten unteren Schilddrüsenpol.

Operation (2.12.1971): Im Halsgebiet konnte kein Nebenschilddrüsenadenom gefunden werden. Auch die histologische Untersuchung der Schilddrüse nach subtotaler Strumektomie brachte keinen Adenomnachweis. Lediglich im Thymus stellte sich ein winziges Parathyreoideaadenom aus hochzylindrischen wasserklaren Zellen dar.

Postoperativer Verlauf: nach kurzem Abfall des Serumcalciums auf 5,3 mVal/l wieder Anstieg auf 7,9 mVal/l. Zur weiteren Lokalisationsdiagnostik wurde ein Pneumomediastinum durchgeführt. Dieses ergab einen 4 - 5 cm im Durchmesser großen Tumor im hinteren oberen Mediastinum.

2. Operation (10.1.1972): Entfernung des Tumors aus dem hinteren oberen Mediastinum durch hohe rechtsseitige Thorakotomie.

Histologie: Schilddrüsenparenchym in dessen Randbezirke eingebettet, sich Nebenschilddrüsenparenchym mit großen basophilen Hauptzellen, wasserhellen

Zellelementen und vereinzelt oxyphilen Formen fand.

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf 3,85 – 5,2 mVal/l bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Da es aber auch weiterhin zu rezidivierenden Koliken im Oberbauch mit Anstieg des Billirubins und der alpha-Amylase im Serum kam, wurde der Patient am 24.1.1972 erneut operiert, um eine Choledochusneimplantation durchzuführen. Da die Papille erneut stenosierte, mußte am 22.2.1972 die Duodenopankreaektomie durchgeführt werden. Der Patient hat auch diesen Eingriff gut überstanden.

Fall 17

26jährige Patientin C. F.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: vor einem Vierteljahr erstmals starke Blasenschmerzen. Diagnose eines Blasensteines. Später spontaner Abgang eines Blasensteines. Polyurie und Polydipsie (3 l Trinkmenge/die). Depressive Stimmungslage.

Laborchemische Untersuchungen: Calcium im Serum 5,1 – 5,3 mVal/l, Calcium im Urin 5,49 mVal/l, anorganisches Phosphat im Serum 2,6 – 3,2 mg%, im Urin 40 mg%. Serummagnesium 1,52 – 1,66 mVal/l.

Funktionelle Untersuchungen: Phosphatclearance mit 18 und 21 ml/min normal bis leicht erhöht. Tubuläre Phosphatrückresorption mit 83,5 und 70 % nicht eindeutig pathologisch.

Röntgen: Skelett ohne pathologischen Befund

Nierenleeraufnahme: ungewöhnlich starke Nephrocalcinose beidseits, Ausgußsteine in der rechten Niere. Intravenöses Urogramm: prävesicales Konkrement rechts bei erweitertem Ureter.

Nebenschilddrüsenszintigramm: Computerauswertung: vermehrte Aktivitätsanreicherung an beiden unteren Schilddrüsenpolen.

Operation: (9.3.1972): Entfernung eines bohngroßen Knoten vom rechten unteren Schilddrüsenpol, der sich im Schnellschnitt als Strumagewebe erwies. Bei der weiteren Exploration des gesamten Halsgebietes und intrathyreoidal fand sich kein Nebenschilddrüsengewebe.

Histologie: die systematische Schnittuntersuchung des entfernten Knoten erbrachte Nebenschilddrüsengewebe, eingebettet in Schilddrüsen-gewebe.

Postoperativer Verlauf: komplikationslos.

Fall 18

38jährige Patientin A. G.

Familienanamnese: unauffällig

Anamnese: seit 1958 rezidivierende Nierenkoliken. 1962 Depression post partum.

Voroperation: 1963 Entfernung eines Ausgußsteins aus dem rechten oberen Nierenpol. 1969 Ureterolithomie links.

Laborchemische Untersuchungen: Hypercalcämie zwischen 5,7 und 6,1 mVal/l. Ausscheidung des Calciums im Urin 25 mVal/d. Anorganisches Phosphat im Serum 1,8 und 2,5 mg%. Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf 141 mU/ml.

Funktionelle Untersuchungen: stark erhöhte Phosphatclearance von 46 ml/min, die auch nach Infusion von Calcium nicht abfiel. Tubuläre Phosphatrückresorption auf 39,3% vermindert.

Röntgen: Skelett: kein pathologischer Befund. Intravenöses Pyelogramm: pyelonephritisch verformtes Nierenhohlraumssystem mit 3 cm langem Konkrement im linken Nierenbecken. Rechte obere Kelchgruppe kommt nicht zur Darstellung.

Pneumomediastinum: kein pathologischer Befund.

Nebenschilddrüsenzintigramm: kein pathologischer Befund.

Angiographie: weite Schleife der Arteria thyroidea inferior dextra.

Beckenkammbiopsie: deutlich gesteigerter Knochenumbau mit Osteoklasie und Osteoidneubildung.

Operation (21.3.1972): Entfernung eines 1 cm großen Knotens aus dem Bereich des rechten unteren Schilddrüsenlappens. Bei der Schnellschnittuntersuchung konnte kein Nebenschilddrüsenewebe gefunden werden. Da vom Halsschnitt aus kein Adenom gefunden werden konnte, mediale Sterniotomie und Exploration des vorderen Mediastinums. Auch hier kein Erfolg.

Histologie: erst bei der systematischen Schnittuntersuchung konnten im ersten Exzissat Zellen gefunden werden, die einem Nebenschilddrüsenadenom entsprachen.

Postoperativer Verlauf: Abfall der Serumcalciumwerte auf normale und subnormale Werte. Komplikationen traten nicht auf.

Fall 19

38jähriger Patient K.W.

Familienanamnese: der Vater verstarb 52jährig an einer Urämie bei Nierensteinleiden. Ein Bruder litt an Pankreatitis, rezidivierenden Ulcera ventriculi und

einem Hypophysentumor und wurde ebenso wie 2 Schwestern wegen eines primären Hyperparathyreoidismus operiert.

Anamnese: vor 9 Jahren erstmals Schmerzen im rechten Unterbauch. Appendektomie erbrachte keine Besserung. Schon 1964 Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus und Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms, ohne Abfall der Serumcalciumwerte. In den folgenden Jahren viermal operative Entfernung von Nieren- bzw. Harnleitersteinen. Noch dreimalige operative Exploration des Halsgebiets, einmal mit Anschluß der Sterniotomie und Thymektomie. Trotz aller Bemühungen weiterhin Erhöhung des Serumcalciumspiegels. Seit einem Jahr Abgang von etwa 20 Steinen. Ständige Schmerzen in der rechten Flanke, die ins Skrotum ausstrahlen. Häufige starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Lichtscheu, Polyurie, Polydipsie und mäßiger Appetit.

Laborchemische Untersuchungen: Parathormonspiegel: das 2 1/2fache der Norm. Erhöhung des Serumcalciums auf 5,7 - 6,0 mVal/l. Calcium im Urin normal. Anorganisches Phosphat im Serum zwischen 2,3 und 2,7 mg%, Magnesium im Serum 2,6 mg%.

Funktionelle Untersuchungen: erhöhte Phosphatclearance mit 24 ml/min, ohne Abfall nach Calciuminfusionen. Alkalische Phosphatase auf 102 mU/ml erhöht.

Röntgen: Magen-Darmtrakt und Knochensystem ohne pathologischen Befund
Intravenöses Pyelogramm: mehrere Konkrementen in der rechten Niere mit Verschmälerung des Parenchymsaums.

Angiographie: kirschgroßer, homogener speichernder Bezirk im Bereich der linken Arteria thyroidea inferior.

Schilddrüsenszintigramm: und Nebenschilddrüsenszintigramm:
Kein pathologischer Befund.

Operation (2.6.1972): Freilegung und Entfernung eines kirschgroßen Knotens vom linken unteren Schilddrüsenpol.

Histologie: Nebenschilddrüsenadenom

Postoperativer Verlauf: Abfall des Serumcalciums auf 4,4 - 5,4 mVal/l.
Bis auf Kribbeln in der Zunge keine Komplikationen.

Diskussion der Befunde

Allgemeines

Häufigkeit

An der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wurden von 1965 - Juni 1972 die kasuistisch angeführten 19 Patienten wegen eines primären Hyperparathyreoidismus stationär behandelt und operiert. Die Diagnose wurde in den letzten Jahren häufiger gestellt: von 1965 bis 1968 waren es sieben, von 1969 bis Juni 1972 zwölf Patienten. Fehldiagnosen sind immer noch zu verzeichnen. So fand BAY bei 350 Sektionen der Epithelkörperchen in nicht ausgewähltem Material sieben Adenome, ohne daß intra vitam die Diagnose gestellt worden war.

Alter, Geschlecht und Symptombdauer

Zum Zeitpunkt der Behandlung waren die Patienten zwischen 26 und 63 Jahren alt. Dies stimmt mit COPE's Beobachtungen überein, daß der Hyperparathyreoidismus vor der Pubertät und in hohem Lebensalter selten vorkommt. Über die Verteilung in den verschiedenen Lebensdezenien siehe Abb. 1

Das Häufigkeitsmaximum liegt zwischen dem 3. und 6. Lebensjahrzehnt (PYRAH).

Dreizehn Patienten waren weiblich, sechs männlich. Auch MULLER und andere Autoren geben das Geschlechtsverhältnis mit 2 : 1 an. Die meisten Patienten wiesen eine lange Anamnese auf. Es dauerte zwischen 3 Monaten und 21 Jahren vom Auftreten der ersten Symptome bis zur richtigen Diagnose und Therapie. Obwohl es problematisch ist, Symptome, die so lange zurückliegen, auf den primären Hyperparathyreoidismus zurückzuführen, wurden die Symptome, die als typisch für die Erkrankung gelten, als Erstmanifestationen angesehen, zumal meist Brückensymptome bestanden. Auch andere Autoren ver-

fahren so und geben ähnlich lange Krankheitsverläufe an (z.B. KEMINGER: 1 - 20 Jahre). Im Durchschnitt vergingen vom Auftritt der ersten Symptome bis zur erfolgreichen Therapie ungefähr $6 \frac{1}{2}$ Jahre. Am längsten bestand die gastrointestinale Symptomatik mit im Durchschnitt 9 Jahren, am kürzesten die Allgemeinsymptomatik mit im Durchschnitt $1 \frac{1}{2}$ Jahren. Dabei ist die Art des auftretenden Symptoms nicht von der Krankheitsdauer abhängig. Neben Fällen, in denen trotz langer Krankheitsdauer, zum Beispiel nur Urolithiasis auftrat (Fall 12, 19), entwickeln andere das volle Symptomenbild (Fall 16). Ungeklärt ist die Frage der unterschiedlichen Organmanifestationen bei gleicher Grundkrankheit.

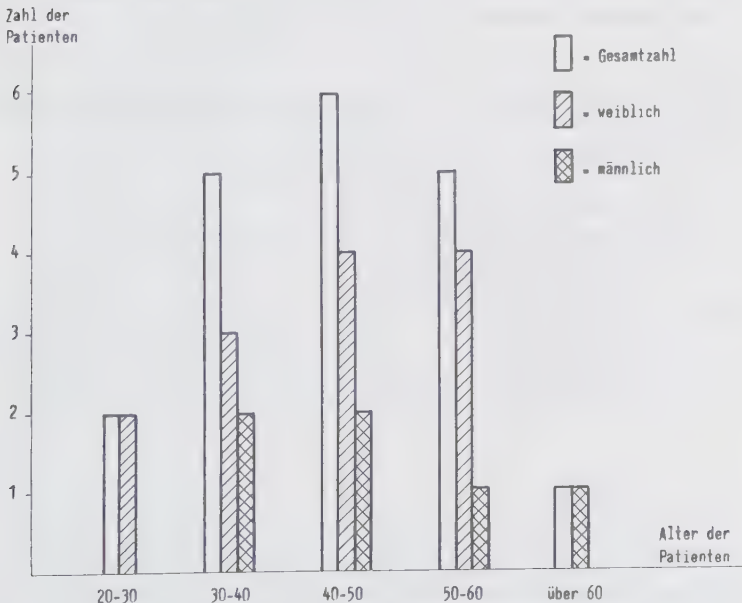


Abb. 1 Alter von 19 Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus zum Zeitpunkt der Diagnose

Symptomatik

Häufigkeit der Symptome

Eine Manifestation am harnableitenden System konnte bei dreizehn Patienten festgestellt werden. Zwölfmal trat dabei eine Urolithiasis auf, dreimal zusätzlich Nephrocalcinose. In Fall 14 trat nur eine Nephrocalcinose ohne Steinbildung auf. Die Steinleiden waren alle rezidivierend aufgetreten. Dreimal hatte die Urolithiasis zu einer Hydronephrose, zweimal zu einer pyelonephritischen Schrumpfniere geführt.

Bei sieben Patienten konnte eine Knochenbeteiligung röntgenologisch nachgewiesen werden, viermal trat ein Ulcus pepticum und dreimal eine Pankreatitis auf. Allgemeinsymptome im Sinne des Hypercalcämiesyndroms wurden bei vierzehn Patienten festgestellt. Tabelle 1.

Tabelle 1: Symptome des primären Hyperparathyreoidismus bei 19 Patienten

<u>Symptom</u>	<u>n</u>
Hypercalcämiesyndrom	14
urologisches Syndrom	13
osteologisches Syndrom	7
ulcus pepticum	4
Pankreatitis	3

Schlüsselsymptome

Die Urolithiasis war nur in acht Fällen Schlüsselsymptom für die Diagnose, obwohl ihr Zusammenhang mit dem primären Hyperparathyreoidismus am besten bekannt ist. Auffallend häufig waren Symptome in Form von Ulcusbeschwerden, Pankreatitis oder allgemeinen, gastrointestinalen Symptomen Wegbereiter zur Diagnose (sechs Fälle). Tabelle 2

Tabelle 2: Schlüsselsymptom zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus bei neunzehn Patienten

Symptom	n
Urologisches Syndrom	8
gastrointestinales Syndrom	6
Skelettsymptome	3
Allgemeinsymptome	2

Dies zeigt, daß nicht nur bei Nierensteinen, sondern auch bei abdominellen Beschwerden ein primärer Hyperparathyreoidismus als mögliche Ursache mit in Erwägung gezogen werden sollte. Ebenso ist es wichtig, zu wissen, daß auch ohne Organsymptome ein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegen kann. So kam es in Fall 2 nach einer Cholezystektomie zu profusem Erbrechen, Inappetenz, zu Polydipsie und Polyurie, verbunden mit muskulärer Adynamie, ohne daß ein pathologischer Organbefund erhoben werden konnte. Die Symptome waren Ausdruck der durch das Nebenschilddrüsenadenom verursachten Elektrolytstörung.

Osteologisches Syndrom

Für die unterschiedliche Beteiligung des Skeletts beim primären Hyperparathyreoidismus wird ein verschieden starker Schutz des Knochens durch den Antagonisten des Parathormons, das Calcitonin, angenommen (BINSWANGER). Die Veränderungen selbst bieten ein variables Bild.

So kann es zu allgemeiner Skelettentkalkung und Osteoporose kommen (Fall 3). Weiterhin sind Knochensysten und Osteolyserhe beschrieben. Große differentialdiagnostische Schwierigkeiten können Riesenzelltumoren bereiten (HEUCK). So kam es in Fall 13 zu einer Schwellung im Bereich der Nasenwurzeln. Die Probeexzision wurde histologisch zunächst als maligner Riesenzelltumor angesehen, und die Patientin zytostatisch behandelt, bis ein primärer Hyperparathyreoidismus als Ursache gefunden werden konnte.

Als besonders charakteristisch soll der Abbau der Interaleolarsepten gelten. Dieses Phänomen konnte nur in Fall 8 beobachtet werden.

Die Knochenveränderungen waren bei 5 Patienten multilokulär, bei zwei Patienten unilokulär. Die als pathognomonisch angesehenen sub- und endostalen Resorptionen an den Phalangen traten ebenso nur in zwei Fällen auf. Bei zwei Patienten war es zu pathologischen Rippenfrakturen gekommen, die aber keine Beschwerden verursachten und bei der Durchuntersuchung zufällig entdeckt wurden. Viermal waren Knochenzysten und dreimal Osteolysen aufgetreten. Über den Befall der einzelnen Knochen siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Lokalisation der Knochenveränderungen bei sieben Patienten mit Skelettbeteiligung bei primärem Hyperparathyreoidismus

Lokalisation	n
Schädel	4
untere Extremität	3
Hand	2
Becken	2
Schultergürtel	2
Rippen	2
Kiefer	2
obere Extremität	1

Bei drei Patienten (Fall 4, 6, 13) fanden sich die Veränderungen an mehreren Stellen des Skelettsystems, so daß sie durchaus zum Bild der Osteodystrophia generalisata cystica gerechnet werden können.

Neben Spontanfrakturen und sogenannten Riesenzelltumoren führt die Skelettbeteiligung zu schmerzhaften Symptomen, die häufig als "Rheumatismus" fehlgedeutet werden. So war bei Fall 3 und 4 die Beweglichkeit stark eingeschränkt, die Patienten konnten nicht mehr Treppensteigen oder sich in ein Auto setzen und wurden beide längere Zeit in einer Rheumaklinik behandelt. Diese Knochenschmerzen und -defekte bildeten sich nach Adenomentfernung weitgehend zurück.

Diagnose

Schon die Verschiedenartigkeit der Symptome macht klar, daß die Diagnose in vielen Fällen schwierig zu stellen ist. Hieraus resultieren die langen Krankheitsverläufe. Ist auf Grund der Symptome ein primärer Hyperparathyreoidismus in Erwägung zu ziehen, muß die Diagnose durch eine Reihe von Untersuchungen gesichert werden. Die Probleme ergeben sich daraus, daß es noch nicht möglich ist, den Parathormonspiegel im Serum routinemäßig zu bestimmen. Nur bei einem Patienten (Fall 19) konnte die Diagnose durch einen um das zweieinhalbfach der Norm erhöhten Parathormonspiegel absolut gesichert werden. Im Normalfall muß sich die Diagnose auf den Nachweis der durch das Parathormon verursachten Veränderungen stützen. Aber obwohl eine Vielzahl von Methoden entwickelt wurden, um jede mögliche Auswirkung der Parathormonüberproduktion zu erfassen, gibt es bis heute keine Untersuchung, die einen primären Hyperparathyreoidismus definitiv sichert. Neben der Kontrolle blutchemischer Werte werden funktionelle, radiologische und histologische Untersuchungen durchgeführt.

Laborchemische Untersuchungen

Als biochemische Kardinalsymptome des primären Hyperparathyreoidismus gelten: Hypercalcämie, Hypercalciurie, Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie (LOZANO - TONKIN). Wie selten jedoch das Zusammenreffen all dieser Veränderungen bei einem Patienten ist, zeigt sich darin, daß es im vorliegenden Krankengut in keinem Fall auftrat. Eine Hypercalcämie konnte bei 17 Patienten (von 18 Patienten sind die präoperativen Calciumwerte bekannt) nachgewiesen werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß hierzu wiederholte Bestimmungen nötig waren, da in drei Fällen (9, 12, 15) auch normale Werte gemessen wurden und im Fall 9 der höchste Wert mit 5,65 mVal/l nicht weit über der Norm lag. Auch Fälle von normocalcämischem Hyperparathyreoidismus sind beschrieben (SHIEBER).

Bei 15 Patienten wurde die Calciumausscheidung im Urin bestimmt und achtmal erhöht gefunden. Das anorganische Phosphat im Serum war bei 17 durchgeführten Messungen nur fünfmal erniedrigt. Die Phosphatausscheidung im Urin war in der Hälfte der Fälle normal, in der anderen Hälfte erhöht. Bei zwei von sieben untersuchten Patienten bestand eine Hypomagnesiämie. Das Magnesium im Urin wurde viermal gemessen und nur in einem Fall erhöht gefunden.

Die Hypercalcämie ist als die häufigste biochemische Veränderung beim primären Hyperparathyreoidismus anzusehen (KYLE; HAAS; MÜSSIGANG; EVANS u.a.), tritt aber nicht in jedem Fall auf (WILLS). Sie ist zudem als Symptom vieldeutig, da verschiedene andere Erkrankungen in Erwägung gezogen werden müssen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Differentialdiagnose der Hypercalcämie

primärer Hyperparathyreoidismus

Malignome

- mit Knochenmetastasierung
- ohne Knochenmetastasierung
(paraneoplastisches Syndrom)

Osteoporose

Vitamin D Intoxikation; AT₁₀-Überdosierung

BOECK'sche Sarkoidose

ideopathische Hypercalcämie (im Kindesalter)

Myelom (M. KAHLER)

Milch - Alkali - Syndrom (BURNETT)

Inaktivitätsanthrophie des Knochens

CUSHING - Syndrom

Morbus PAGET

Hyperthyreose

Morbus ADDISON

Akromegalie

HAMMON-RICH - Syndrom

Besonders schwierig und wichtig kann die Abgrenzung gegenüber Knochen-
tumoren sein, wie sich in Fall 13 so eindrucksvoll zeigt. Trotzdem muß
bei jeder Hypercalcämie an einen primären Hyperparathyreoidismus gedacht
werden. So führte BCONSTRA bei 12.000 Patienten routinemäßig Serum-
calciumbestimmungen durch und konnte dabei zehn Fälle von primärem
Hyperparathyreoidismus entdecken. Zusätzlich wurden auf Grund des er-
höhten Serumcalciumspiegels gefunden:

Zwei Fälle von BURNETT-Syndrom

Ein Fall von Vitamin D-Hypervitaminose und

Ein multiples Myelom.

Der primäre Hyperparathyreoidismus war also die weitaus häufigste der ge-
fundenen Erkrankungen.

In der Wertigkeit für die Diagnose folgen im vorgestellten Krankengut die
Hyperphosphaturie und die Hypercalciurie, während die Hypophosphatämie
als die unsicherste Methode anzusehen ist (KYLE). Zu erwähnen ist noch
die Bestimmung des Serummagnesiumspiegels und der Magnesiumausscheidung
im Urin. Sie besitzt keine große Zuverlässigkeit, war aber gerade in Fall 5
eine wichtige Stütze für die Diagnose.

Es wurde auch versucht, eine Korrelation zwischen der Höhe des Serum-
calciumspiegels und der Art der auftretenden Symptome zu finden. So soll,
wenn nur Nierenbeteiligung vorliegt, der Serumcalciumspiegel relativ
niedrig, bei Knochenbeteiligung besonders stark erhöht sein (BAY). Ein
solcher Zusammenhang konnte hier nicht gefunden werden.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde bei 13 Patienten bestimmt
und war zehnmal deutlich erhöht. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase
soll in gewisser Abhängigkeit von der Knochenbeteiligung stehen und tritt
auch bei anderen Knochenkrankungen und beim Verschuß der Gallenwege
auf. Erwähnenswert ist hierzu, daß in Fall 2 eine Erhöhung dieses Enzyms

festgestellt wurde, obwohl eine Knochenbeteiligung röntgenologisch nicht nachweisbar war, während in Fall 3 trotz radiologisch feststellbarer Veränderungen keine Aktivitätserhöhung auftrat.

Funktionelle Untersuchungen

Mit diesen Untersuchungen versucht man, Veränderungen der Nierenfunktion durch die Wirkung des Parathormons zu erfassen. So kommt es beim primären Hyperparathyreoidismus zu einer Zunahme der Phosphatclearance (BERNSTEIN), während die prozentuale tubuläre Rückresorption von Phosphat abnimmt (ANDERSON).

Die Phosphatclearance wurde bei dreizehn Patienten durchgeführt und ergab nur einmal normale Werte (Fall 5). Die tubuläre Phosphatrückresorption wurde neunmal bestimmt und ergab achtmal mit erniedrigten Werten einen Hinweis für die Diagnose.

KYLE führte noch einen zusätzlichen Funktionstest ein. Nach Infusion von Calcium kommt es bei autonomer Nebenschilddrüsenüberfunktion zu keiner signifikanten (25%) Abnahme der Phosphatclearance, da hier der erhöhte Serumcalciumspiegel nicht zu einer Hemmung der Epithelkörperchen führt. Dieser Test wurde neunmal durchgeführt und erbrachte dabei jedesmal ein pathologisches Ergebnis. Eine Übersicht über den Ausfall der laborchemischen und funktionellen Untersuchungen bringt Abb. 2.

Radiologische Untersuchungen

Sie umfaßt die Durchuntersuchung des gesamten Skeletts, um die pathologischen Veränderungen, die bereits oben erwähnt wurden, aufzuspüren. Aus dem Röntgenbild allein läßt sich aber nie die Diagnose stellen. Es kann nur eine weitere Stütze für die Diagnose sein oder aber auch erst auf die richtige Fährte führen.

Über weitere radiologische Untersuchungsmethoden wie Angiographie, Szintigramm und Pneumomediastinum wird im Kapitel über die Lokalisationsdiagnostik berichtet werden.

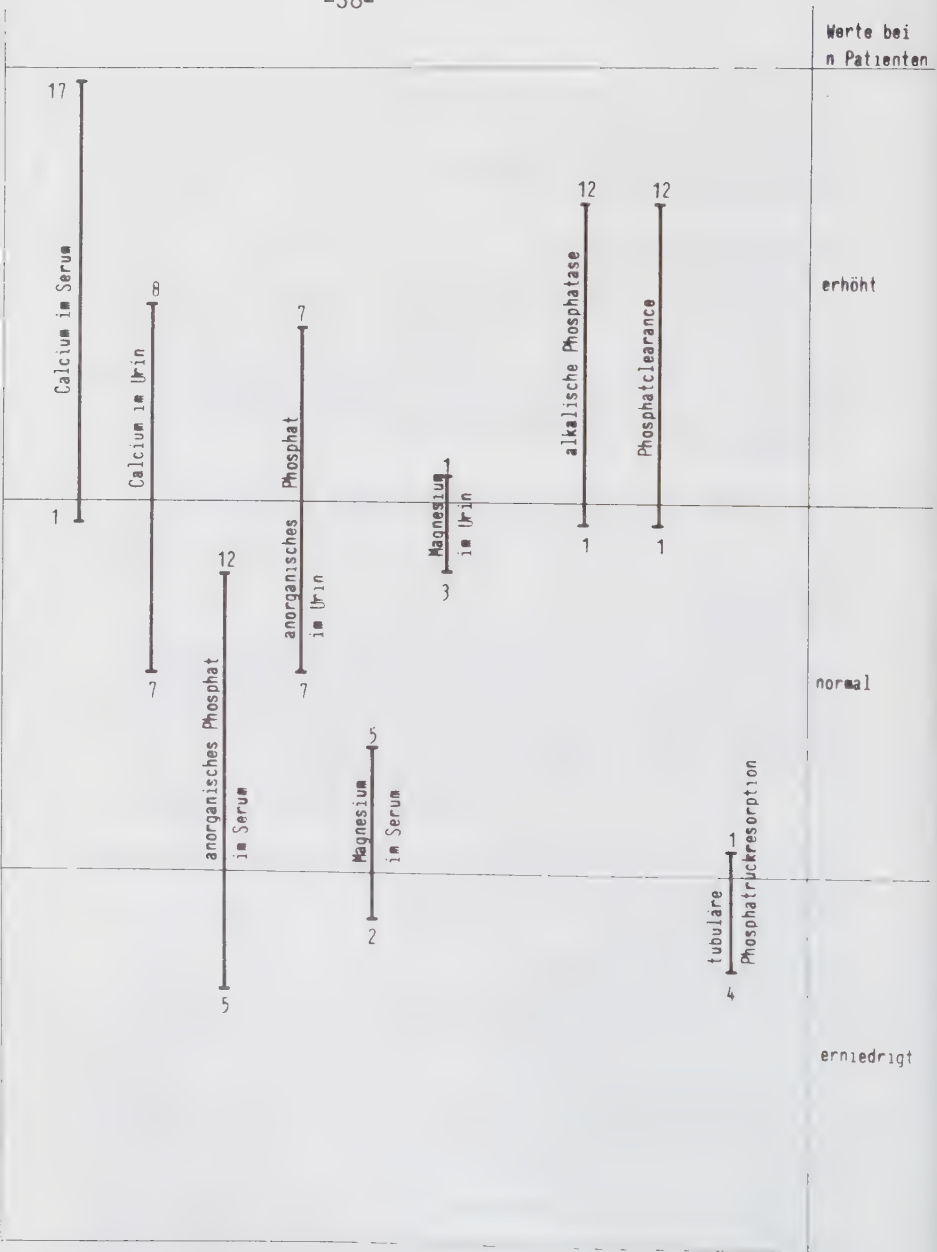


Abb. 2 Ergebnisse der laborchemischen und der funktionellen Untersuchungen

Histologische Untersuchungen

Um auch geringgradige Knochenveränderungen zu erfassen, wird die routinemäßige histologische Knochenuntersuchung bei Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus empfohlen. Meist wird das Material durch eine Beckenkammbiopsie gewonnen. Bei der Untersuchung ergibt sich typischerweise ein gesteigerter Knochenumbau mit vermehrten Osteoklasten, lakunären Resorptionen und Fibroosteoklasien.

Diese Untersuchung wurde bei acht Patienten durchgeführt. Sie erbrachte in einem Fall (Nr. 5) keine typischen Veränderungen, obwohl gefordert wird, daß ohne Fibroosteoklasie kein primärer Hyperparathyreoidismus vorliegen kann (LOZANO - TONKIN).

Zusammenfassend kann zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus gesagt werden:

Es gibt eine Vielzahl von Symptomen, die sich zum Teil nur sehr diskret äußern und, da sie nicht pathognomisch sind, nie zu einer sicheren Diagnose führen. Es ist aber wichtig, alle Symptome zu kennen, um den primären Hyperparathyreoidismus in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen zu können. Durch eine Reihe von Untersuchungen, von denen die einzelne oft wenig aussagt, und von denen keine beweisend ist, kann im Einklang mit den Symptomen die richtige Diagnose meist gestellt werden. Als wichtigste Veränderung ist die Hypercalcämie zu nennen, relativ sichere Hinweise bringen die funktionellen Untersuchungen und die histologische Knochenuntersuchung. Werden all die voranstehenden Kriterien beachtet, läßt sich die Diagnose sicher noch häufiger und vor allem früher stellen.

Therapie

Die einzig mögliche Therapie des primären Hyperparathyreoidismus besteht in der operativen Entfernung der autonom Parathormon produzierenden Nebenschilddrüse (BAY; JESSERER; SCHWAIGER). Obwohl dieser Eingriff oft (80 % nach MAYOR) leicht durchzuführen ist, ergeben sich häufig Probleme, die durch die geringe Größe (ACKERMANN) und dystope Lage der Epithelkörperchen bedingt sind.

Lagevarianten der Epithelkörperchen

Neben ihrer normalen Lage hinter den Schilddrüsenpolen können sich die Epithelkörperchen im gesamten Halsgebiet, in der Schilddrüse, im Thymus (10 % nach BAY) und im vorderen und hinteren Mediastinum befinden. Dabei sind Dystopien der unteren Epithelkörperchen häufiger als die der oberen (BAY). Die Häufigkeit der Dystopien hat entwicklungsgeschichtliche Gründe.

Die oberen Epithelkörperchen entstammen der vierten Schlundtasche, während die unteren zusammen mit der Thymusanlage in der dritten Schlundtasche vorgebildet werden und bei ihrer Senkung die oberen Epithelkörperchen überwandern. Auf diesem Weg sind verschiedene Störungen möglich. Die Trennung von der Thymusanlage kann zu spät oder gar nicht erfolgen, so daß die Epithelkörperchen zwischen Schilddrüse und Thymus zu liegen kommen oder an diesen vorbei noch weiter in das Mediastinum wandern (KURTAY). Auch eine Lage in einer versprengten Schilddrüsenanlage ist, wie Fall 16 zeigt, möglich. Die Angabe über die Häufigkeit der Dystopien schwanken. MAYOR gibt sie mit 15 - 20 %, GROSS mit 25 % an.

Bei den 19 Patienten dieser Untersuchung wurden insgesamt 27 Nebenschilddrüsentumoren entfernt. Davon waren zehn dystop gelegen. Sechs Adenome fanden sich mediastinal, drei intrathyreoidal und einer im Thymus. Ein

Lichtmikroskopisch normales Epithelkörperchen war bei einem Patienten (Fall 5) Ursache der Erkrankung. Wie auch bei anderen Autoren (RIENHOFF; HENTSCHEL; MAYOR; HAMELMANN) waren hier Adenome der unteren Epithelkörperchen häufiger. Elf der siebzehn eutopen Adenome befanden sich hinter den rechten Schilddrüsenpolen. Auch HAMELMANN fand Adenome häufiger auf der rechten als auf der linken Seite.

Tabelle 5: Situs von 27 Epithelkörperchentumoren bei 19 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

I. Eutop hinter dem jeweiligen Schilddrüsenpol (17)			
	rechts	links	
oben	3	1	4
unten	8	5	13
	11	6	
II. Dystop (10)			
mediastinal 7 (1 im Thymus)			
intrathyreoidal 3			

Multiple Epithelkörperchenadenome

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich daraus, daß die Zahl der Epithelkörperchen nicht konstant ist, und das Vorhandensein eines gesicherten Nebenschilddrüsenadenoms weitere nicht ausschließt (LÖHR). So wurden in Fall 6 zwei gesicherte Adenome entfernt, ohne daß nach der Operation die Symptome abklangen. Beim Zweiteingriff konnte dann noch ein drittes Adenom gefunden und extirpiert werden.

Der primäre Hyperparathyreoidismus soll in 80 % der Fälle durch ein solitäres Adenom, in 20 % durch multiple Adenome hervorgerufen werden (ACKERMAN). Seltener ist eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen. Im vorliegenden Krankengut fand sich bei 13 Patienten ein einzelnes und bei fünf Patienten multiple Adenome und bei einem Patienten eine Nebenschilddrüsenhyperplasie. Tabelle 6.

Tabelle 6: Zahl der Nebenschilddrüsentumoren bei 19 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

n	Adenome	n	Patienten
1	Adenom	13	
2	Adenome	3	
3	Adenome	1	
4	Adenome	1	
	Hyperplasie	1	

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei zwei Patienten (Fall 16, 18) bereits früher wahrscheinlich Nebenschilddrüsentumoren entfernt worden waren. Die Frage, ob es sich um Rezidive handelte oder ob die vorhergehenden Operationen insuffizient waren, ist naturgemäß schwer zu beantworten. Zumindest in Fall 18 scheint es nach den vorliegenden Unterlagen nie

zu einem Abfall des Serumcalciums gekommen zu sein, so daß die letztere Deutung die wahrscheinlichere ist.

Selten wird eine maligne Entartung der Nebenschilddrüsentumoren, das Nebenschilddrüsenkarzinom, beschrieben. Allerdings zeigte der Tumor bei zwei Patienten erhebliche Proliferationstendenzen, ohne daß sich Malignität nachweisen ließ. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Bemerkung von JESSERER, daß histologische Malignität hier nicht unbedingt mit klinischer Malignität gleichzusetzen ist, vor allem, wenn der Tumor gut abgegrenzt ist und keine Invasion in die Umgebung zeigt.

Probleme der histologischen Untersuchung der Epithelkörperchen

Makroskopisch sind die Epithelkörperchen häufig nicht von anderen Strukturen im Halsbereich, wie Lymphknoten, dystopen Schilddrüsenläppchen oder Thymusresten zu unterscheiden (LESSEN).

In Fall 18 wurde ein 1 cm großer Knoten exstirpiert, der nicht als Epithelkörperchen imponierte. Die histologische Untersuchung ergab dann, daß es sich hier um das in vier Voroperationen gesuchte Nebenschilddrüsenadenom handelte. Täuschungen in umgekehrter Richtung sind möglich und nicht selten. Dies unterstreicht die enorme Wichtigkeit der Zusammenarbeit zwischen Chirurg und Pathologen in der Epithelkörperchenchirurgie. Aber auch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung kann versagen (KEMINGER). So konnte in Fall 18 das Nebenschilddrüsenadenom erst bei systematischer Schnittuntersuchung nach Einbettung des Materials gefunden werden.

Ebenso kann es im Einzelfall schwierig sein, Adenom oder primäre Hyperplasie zu differenzieren (EGER).

Kompliziert werden die Verhältnisse dadurch, daß auch makroskopisch und

lichtmikroskopisch unauffällige Nebenschilddrüsen eine nur elektronenmikroskopisch nachweisbare Hyperaktivität aufweisen können (SHIEBER). Wie aus dem Verlauf zu schließen ist, dürfte es sich auch in Fall 5 um einen solchen Zustand gehandelt haben, obwohl der Beweis durch eine elektronenmikroskopische Untersuchung nicht geführt wurde.

Operation

Indikation zur Operation

Da der primäre Hyperparathyreoidismus unbehandelt zu jahrelangem Siechtum und letztlich zum Tode führt, stellt die Diagnose die absolute Indikation zur Operation dar. Es wird aber gefordert, daß die Diagnose wirklich gesichert sein sollte (MARKS). Nur in besonders gelagerten Fällen, vor allem bei fortschreitender Niereninsuffizienz oder Hyperparathyreoidetoxikose, ist auch bei zweifelhafter Diagnose ein Eingriff gerechtfertigt, da dieser dann die einzige Chance für den Patienten ist. Die Therapie sollte möglichst früh einsetzen, um einerseits irreparable Folgeschäden zu vermeiden und andererseits den Patienten nicht causale Operationen zu ersparen (RIENHOFF).

Voroperationen

SCHWAIGER berichtet, daß von 61 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus 43 ein- bis viermal am harnableitenden System voroperiert waren. Von den hier vorgestellten Patienten waren neun ein- bis viermal wegen der Symptome des primären Hyperparathyreoidismus voroperiert. Insgesamt waren 17 Voroperationen durchgeführt worden. Tabelle 7 gibt Aufschluß über Art und Anzahl der Voroperationen.

Tabelle 7: Art und Anzahl der Voroperationen bei 19 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Operation	n
Pyelolithomie	7
Ureterolithomie	4
Nierenteilresektion	2
Nephrektomie	1
Magenresektion	1
Tibiakopfosteosynthese	1
Schädeldachplastik bei osteolytischem Defekt	1

Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Um die oben genannten Schwierigkeiten beim Aufsuchen der Nebenschilddrüsentumoren zu verringern, wurden verschiedene Methoden zur präoperativen Lokalisation entwickelt. Durchgeführt wurden neben den routinemäßigen Röntgenaufnahmen vor allem die Angiographie, das Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenzintigramm und das Pneumomediastinum.

Nur selten kann ein Nebenschilddrüsentumor getastet werden (HEUCK). In unserem Krankengut allerdings konnte zweimal ein Tumor an der Stelle getastet werden, an der sich später das Epithelkörperchenadenom befand.

Besonders erfolgreich war die Lokalisationsdiagnostik in Fall 8. Bei der Halsuntersuchung war am rechten unteren Schilddrüsenpol ein Tumor palpabel, der sich im Schilddrüsenzintigramm als kalter Knoten darstellte und bei der Nebenschilddrüsenzintigraphie eine vermehrte Aktivitätsanreicherung von $^{75}\text{Selen-Methionin}$ aufwies. Zusätzlich war bei der Angiographie eine Veränderung der Arteria thyroidea inferior dextra zu erkennen, und es kam zu einer Kontrastmittelanreicherung im Bereich des rechten unteren Schilddrüsenpols. Bei der Operation fand sich an dieser Stelle ein kirschgroßes, 18 g schweres Nebenschilddrüsenadenom. Solche Ergebnisse sind aber sehr selten (GROSS).

Eine Angiographie wurde insgesamt 16mal durchgeführt. Es ergab sich dabei dreimal eine Verdrängung der Arteria thyroidea inferior und einmal ein weitgestellter Truncus thyrocervicalis als Hinweis für die Seitenlokalisierung. Viermal war auf dem Röntgenbild eine Kontrastmittelanreicherung an der Stelle zu sehen, an der sich das Adenom fand. In Fall 6 zeigte sich dabei ein apfelgroßer mediastinaler Tumor. Dieser war nach dem erfolglosen Ersteingriff nicht mehr darstellbar, konnte jetzt aber mit dem Pneumomediastinum erfaßt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht den Wert der präoperativen Lokalisationsdiagnostik gerade bei dystopen Tumoren (KEMINGER; BORM).

Weniger erfolgreich war die Lokalisationsdiagnostik in Fall 9, wo zwar nach dem Angiographiebild der Verdacht auf einen Nebenschilddrüsentumor ausgesprochen wurde, sich aber intraoperativ vier Tumoren fanden. Dies bestätigt die allgemeine Ansicht, daß die Angiographie bei multiplen Tumoren versagt (BAY; KEMINGER). Ebenso kommen kleine Tumoren nicht zur Darstellung (SCHWAIGER). Gleiches gilt auch für die übrigen Lokalisationsmethoden.

Siebenmal wurde ein Schilddrüsenszintigramm durchgeführt. Es konnte zweimal Hinweise zur Lokalisation geben, da sich die intrathyreoidalen Adenome als kalte Knoten darstellten. Ein Nebenschilddrüsenszintigramm wurde fünfmal geschrieben und erbrachte zweimal ein positives Ergebnis. KEMPE berichtet allerdings, er habe in acht Fällen fünfmal Erfolg mit dem Nebenschilddrüsenszintigramm gehabt. Mit dem viermal durchgeführten Pneumomediastinum nach CONDORELLI konnten drei Adenome vor der Operation lokalisiert werden.

Die Methoden zur präoperativen Lokalisation der Nebenschilddrüsentumoren können also keinen sicheren Hinweis auf die Lage des Adenoms geben, und es wäre gefährlich, sich auf sie zu verlassen, da zu kleine ebenso wie multiple Tumoren nicht erfaßt werden. Ihr Wert besteht in der Möglichkeit der Erfassung dystoper Adenome (BARTELHEIMER).

Verschiedentlich wurde auch über die Möglichkeit einer intravitalen Färbung von Nebenschilddrüsengeweben mit Toluidinblau berichtet (OWENS). Eine solche Anfärbung wurde bei drei Patienten ohne Erfolg versucht.

Operatives Vorgehen

Bei der Operation wird zunächst von einem Halsschnitt nach Kocher die Schilddrüse freipräpariert und versucht, alle vier Epithelkörperchen darzustellen (RIENHOFF; ACKERMAN; MAYOR). Ist dies möglich und läßt sich ein Adenom finden, wird dieses entfernt und eine histologische

Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

Trotz Sicherung eines positiven Befundes erfolgt die exakte Revision der gesamten Halsregion. Bei zwei oder drei Nebenschilddrüsentumoren muß immer an die Möglichkeit der Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen gedacht werden. SHIEBER empfiehlt allerdings, auf Grund seiner Erfahrungen mit auch lichtmikroskopisch "normalen", endokrin überaktiven Epithelkörperchen, in jedem Fall dreieinhalb Nebenschilddrüsen zu entfernen. Diese Konstellation ergibt sich aber sehr selten.

Findet sich kein vergrößertes Epithelkörperchen, oder können nicht alle dargestellt werden, wird, soweit möglich, auch das Mediastinum exploriert. Die beidseitige subtotale Strumektomie beendet die Operation (GOODMAN).

Findet sich auch hier das gesuchte Adenom nicht, erfolgt, auch bei negativer Lokalisationsdiagnostik, die Mediastinotomie mit weiterer Exploration des Mediastinums und Thymektomie (KURTAY). Einige Autoren (SCHWAIGER; KEMINGER) führen die Mediastinotomie gleich, andere erst in einer zweiten Sitzung durch (MAYOR; GOODMAN; NATHANIELS). Eine feste Regel läßt sich hier wohl nicht aufstellen, da das Vorgehen vom jeweiligen Zustand des Patienten abhängig ist (BAY; HENTSCHEL).

Auch die Frage, wie oft die Mediastinotomie nötig ist, ist umstritten. Während BAY sie selten (2 %) für nötig hält, da viele dystope Adenome auch vom Halsschnitt aus entfernt werden können (NATHANIELS), führt KEMINGER bei 22 Patienten siebenmal eine Mediastinotomie durch. Entscheidend aber ist die tatsächliche Lokalisation der Tumoren.

Bei den 19 Patienten wurde viermal eine Mediastinotomie durchgeführt, davon drei als Zweiteingriffe, bei denen auch das Adenom gefunden werden konnte. Einmal war die Mediastinotomie erfolglos.

Operationsergebnisse

Das entscheidende Kriterium für den Erfolg einer Operation ist der Abfall des Serumcalciumspiegels auf normale bis subnormale Werte, 24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff. Bleibt dieser Abfall aus, war die Operation insuffizient, und es muß ein Zweiteingriff in Erwägung gezogen werden. Wegen der oben erwähnten Schwierigkeiten ergibt sich diese Situation gar nicht so selten. Berichte über erfolglose Erstoperationen sind in der Literatur häufig (NATHANIELS; BARTELHEIMER; ROMANUS).

Auch bei den hier vorgestellten Patienten stellte sich ein Erfolg dreimal erst nach Zweitoperationen ein. Es handelte sich dabei jeweils um dystope Adenome. Tabelle 8.

Tabelle 8: Ergebnisse bei Zweiteingriffen bei drei Patienten mit persistierender Hypercalcämie nach der ersten Operation wegen primärem Hyperparathyreoidismus

Fall	Befund 1. Op	Befund 2. Op	Intervall	Ergebnis nach 2. Op
5	ergebnislos	dystopes EK im Thymus	9 Tage	Abfall des Serumcalciums
6	2 Adenome	dystopes Adenom hint.ob.Mediastinum	2 Monate	Abfall des Serumcalciums
16	dystopes Mikro-Adenom im Thymus	Adenom hint.ob. Mediastinum	5 Wochen	Abfall des Serumcalciums

Zusätzlich waren noch zwei Patienten in anderen Kliniken voroperiert worden, dabei waren in Fall 18 vier erfolglose Eingriffe, einschließlich Sterniotomie, auf der Suche nach Epithelkörperchentumoren durchgeführt worden, bis hier

die Exstirpation des Adenoms gelang. In Fall 17 kam es zu keiner Veränderung des Serumcalciumspiegels nach der Operation. Ob hier nochmals operiert werden muß, bleibt abzuwarten.

Postoperative Komplikationen

Als spezielle Komplikationen der Epithelkörperchenchirurgie treten Zeichen der Hypocalcämie auf (SCHWAIGER; EVANS; JESSERER). Auch bei unseren Patienten kam es postoperativ vereinzelt zu Kribbeln in Fingern und Zunge, zweimal war ein positives CHVOSTEK'sches Zeichen nachweisbar. Ein tetanischer Anfall war zweimal zu verzeichnen. Die Zeichen der Hypocalcämie waren vorübergehend und konnten durch die Substitution von Calcium gebessert werden. Wir verzeichneten keine postoperative Letalität.

Prognose

Die Prognose des rechtzeitig behandelten primären Hyperparathyreoidismus ist als gut zu bezeichnen. Sie ist aber davon abhängig, inwieweit die Symptome als echte Zweiterkrankungen zu irreparablen Schäden, besonders an der Niere, geführt haben. Das Allgemeinbefinden der Patienten bessert sich schon bald nach der Operation, und vor allem die Symptome des Hypercalciämiesyndroms schwinden schnell.

Unsere Patienten wurden bis zu zwei Jahren nachuntersucht. Es hatten sich nicht nur die Elektrolyte normalisiert, auch die Funktionsproben ergaben normale Werte. Nur die Hypomagnesiämie ließ sich sowohl in Fall 2 als auch in Fall 5 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nachweisen.

Die schweren Knochendefekte in Fall 13 wiesen schon nach vier Wochen rückläufige Tendenz auf. Rezidive von Nierensteinen, Ulcera oder Pankreatitis nach der Operation sind nicht bekannt geworden.

Zusammenfassung

19 Patienten, 13 Frauen und 6 Männer, im Alter zwischen 23 und 63 Jahren, wurden von 1965 bis Juni 1972 an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wegen eines primären Hyperparathyreoidismus stationär behandelt und operiert. Als häufigstes Symptom fand sich ein Hypercalcämiesyndrom (14 Fälle). Es folgten in der Häufigkeit: urologisches Syndrom (13), osteologisches Syndrom (7), Ulcus pepticum (4) und Pankreatitis (3). Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Operation vergingen zwischen drei Monaten und 21 Jahren, im Durchschnitt sechseinhalb Jahre. In allen Fällen sicherten Brückensymptome den Zusammenhang. Die Diagnose konnte nur durch eine Reihe von Untersuchungen gestellt werden. Als wichtigste blutchemische Veränderung erwies sich die Hypercalcämie (17). Hypercalciurie und Hyperphosphaturie waren in der Hälfte der Fälle nachweisbar. Eine Hypophosphatämie fand sich nur in drei Fällen. Keine dieser Untersuchungen ist für die Erkrankung pathognomonisch. Gute Ergebnisse erbrachten die funktionellen Untersuchungen. Sowohl die Bestimmung der Phosphatclearance als auch die Berechnung der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption fiel nur einmal falsch negativ aus. Der KYLE-Test erbrachte in jedem Fall ein positives Ergebnis.

Eine histologische Untersuchung des Beckenkampunktats wurde bei acht Patienten durchgeführt. Sie ergab dabei siebenmal für den primären Hyperparathyreoidismus typische Knochenveränderungen.

Neun Patienten waren wegen der Symptome des primären Hyperparathyreoidismus ein- bis viermal voroperiert. Insgesamt waren 17 Voroperationen durchgeführt worden. Davon entfielen 14 Eingriffe auf das harnableitende System, zwei auf das Skelettsystem und einer auf den Gastrointestinaltrakt.

Bei den 19 Patienten wurden insgesamt 27 Epithelkörperchentumoren entfernt, 10 davon waren dystop gelegen.

Dreizehn der 17 eutopen Nebenschilddrüsentumoren fanden sich am unteren Schilddrüsenpol. Von den dystopen Tumoren fanden sich sieben mediastinal, drei intrathyreoidal.

Zur Lokalisationsdiagnostik wurde bei 16 Patienten eine Angiographie, bei sieben Patienten ein Schilddrüsenzintigramm, bei fünf Patienten ein Nebenschilddrüsenzintigramm und bei vier Patienten ein Pneumomediastinum nach CONDORELLI durchgeführt. Hinweise zur Lokalisation der Nebenschilddrüsentumoren wurden dabei im Angiogramm bei acht, im Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenzintigramm bei je zwei, und beim Pneumomediastinum in drei Fällen gefunden.

Der Erfolg der Operation läßt sich am Abfall des Serumcalciumspiegels ablesen. In drei Fällen trat er nicht auf, so daß eine Zweitoperation durchgeführt werden mußte. Dabei wurden jeweils dystope Epithelkörperchentumore entfernt.

Eine postoperative Letalität war nicht zu verzeichnen.

Die Patienten wurden nachuntersucht. Es fanden sich keine wesentlichen Elektrolytstörungen mehr. Auch Rezidive der Symptome traten nicht mehr auf.

Literaturverzeichnis

- | | |
|-----------------------------|--|
| ACKERMAN, N.B.; N.WINER | Evaluation of Methods for Localizing Parathyroid Tumors
Amer.J.Surg. <u>122</u> (1971), 669-673 |
| ALBRIGHT, F.; O.COPE et al. | Studies on the Physiology of the Parathyroid Glands
Amer.J.med.Sci <u>187</u> (1934), 49-65 |
| ANDERSON, J.; V.PARSONS | Maximal Tubular Resorptive Rate for Inorganic Phosphate in Hyperparathyroidism
Brit.med.J. 1964/I, 1150-1158 |
| ASKANAZY, M. | Über Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe
Arb.pathol.Anat.Inst.Tübingen <u>4</u> (1904), 398-422 |
| ATTIE, N. et al. | Parathyroid Adenomas Discovered Accidentally During Exploration of the Thyroid
Amer.J.Surg. <u>114</u> (1967), 538-542 |
| BARRERAS, R.F. et al. | Role of Calcium in Gastric Hypersecretion
New Engl.J.Med. <u>257</u> (1967), 1122-1124 |
| BARTELHEIMER, H. et al. | Auffinden eines Nebenschilddrüsen-Adenoms erst nach szintigraphischer Darstellung mit ⁷⁵ Selen-Methionin
Klin.Wschr. <u>43</u> (1965), 854-856 |
| BAY, V. et al. | Neue diagnostische, pathophysiologische und operativ-technische Probleme der Chirurgie der Epithelkörperchen
Langenbecks Arch.klin.Chir. <u>319</u> (1967), 202-206 |
| BECKER, V.; H.H.SCHNEIDER | Das Wermer-Syndrom: hereditäre endokrine Polyadenomatose
Dtsch.med.Wschr. <u>93</u> (1968), 935-940 |

- BERNSTEIN, D. et al. Studies on the Renal Clearance of Phosphate and the Role of the Parathyroid Glands in its Regulation
J.clin.Endocr. 22 (1962), 641-654
- BINSWANGER, U. et al. Thyreocalcitonin und primärer Hyperparathyreoidismus
In: 14. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Schriftl.: J. Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 95-97
- BOONSTRA, C.E.; C.E. JACKSON The Clinical Value of Routine Serum Calcium Analysis
Ann.intern.Med. 57 (1962), 963-969
- BORM, D.; H. WERNER Angiographische Lokalisation von Epithelkörperchen-Adenomen
Zbl.Chir. 89 (1964), 1537-1543
- COPE, O. Hyperparathyroidism: Diagnosis and Management
Amer. J. Surg. 99 (1960), 394-403
- COPE, O. et al. Pancreatitis a Diagnostic Clue to Hyperparathyroidism
Ann.Surg. 145 (1957), 857-863
- DOODS, W.J.; H.L. STEINBACH Primary Hyperparathyroidism and Articular Cartilage Calcification
Amer. J. Roentgenol. 104 (1968), 884-892
- EGER, W. Funktionelle Morphologie und Pathologie der Nebenschilddrüsen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319 (1967), 165-178
- ERDHEIM, J. Tetania parathyreoideopriva
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 16 (1906), 632-744

- HÄNZE, S.; F. KÜMMERLE,
R. BÄSSLER
Akuter Hyperparathyreoidismus bei dystopem,
im Thymus gelegenen Epithelkörperchen
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 671-679
- HAVERBACK et al.
Trypsin, Trypsinogen and Trypsin Inhibitor
in Human Pancreatic Juice
J.Amer.med.Ass. 29 (1960), 424-433
- HENTSCHEL, M.; R. L. KEMPER
Primärer Hyperparathyreoidismus
Zbl.Chir. 91 (1966), 323-331
- HEUCK, F.
Radiologische Befunde bei primären und
sekundären Funktionsstörungen der Neben-
schilddrüse
In: 14. Symposion der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie
Schriftl.: J. Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 26-44
- JESSERER, H.
Chirurgie der Epithelkörperchen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319 (1967),
179-189
- KELLY, T. R.
Relationship of Hyperparathyroidism to
Peptic Ulcer
Arch.Surg. 101 (1971), 193-199
- KEMINGER, K.
Erfahrungen bei Zweiteingriffen von dys-
topen Epithelkörperchen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319 (1967),
209-212
- KEMPE, H. et al.
Erfahrungen mit der szintigraphischen
Lokalisation von Epithelkörperchen
In: 14. Symposion der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie
Schriftl.: J. Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 54-58
- KOHN, A.
Studien über die Schilddrüse
Arch.mikroskop.Anat. 44 (1895), 366-422

- KUHLENCORDT, F. Der Hyperparathyreoidismus
In: 14. Symposion der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie
Schriftl.: J. Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 7-15
- KURTAY, M.; G. CRILE Aberrant Parathyroid Glands in Relation-
ship to the Thymus
Amer. J. Surg. 117 (1969), 705
- KYLE, H. L. et al. Inhibitory Effects of induced Hypercalcemia
on Secretion of Parathyroid Hormon
J. clin. Endocr. 22 (1962), 52-58
- KYLE, H. L.; J. J. CANARY Evaluation of the Relative Value of
Diagnostic Tests in Hyperparathyroidism
Ann. intern. Med. 57 (1962), 957-962
- LESSEN, H. et al. Probleme der intraoperativen Epithelkörper-
chendiagnostik
In: 14. Symposion der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie
Schriftl.: J. Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 64-66
- LÖHR, B.; D. BORM Diagnostik und Lokalisation von Epithel-
körperchentumoren
Zbl. Chir. 91 (1966), 316-322
- LOZANO-TONKIN, C. et al. Der Hyperparathyreoidismus von Standpunkt
der inneren Medizin
In: Der autonome und der regulative Hyper-
parathyreoidismus
Praktische Chirurgie Heft 82, 62-84
Stuttgart 1969
- MAC CALLUM, W. G.;
C. VOEGTLIEN On the Relation of the Parathyroid to
Calcium Metabolism
Bull. Hopkins. Hosp. 19 (1908), 91-92
- MAC LEOD, W. A. J.;
C. K. HOLLOWAY Hyperparathyroid Crisis
Ann. Surg. 166 (1967), 1012-1015

- PATTERSON, M. et al. Gastric Secretion and Chronic Hyperparathyroidism
Arch.Surg. 99 (1966), 9-14
- PETERSEN, P. Die Psychiatrie des primären Hyperparathyreoidismus
Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie Heft 120
Berlin, Heidelberg, New York 1967
- PLOUGH, J.C.; L.H.KYLE Pancreatic Insufficiency and Hyperparathyroidism
Ann.intern.Med. 47 (1957), 590-598
- PYRAH, L.N. et al. Primary Hyperparathyroidism
Brit.J.Surg.53 (1966), 245-316
- RIENHOFF, W.F. et al. The Surgical Treatment of Hyperparathyroidism
Ann.Surg. 168 (1968), 1061-1074
- RODECK, G. Zur Klinik des toxischen Hyperparathyreoidismus
In:14.Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Schriftl.:J.Kracht
Berlin, Heidelberg, New York 1968, 59-61
- ROGERS, H.M.; F.R.KEATING Primary Hypertrophy and Hyperplasie of the Parathyroid Glands Associated with Duodenal Ulcer
Arch.intern.Med. 79 (1947), 307-321
- ROMANUS, P. et al. Chirurgische Erfahrungen von 130 Fällen mit primärem Hyperparathyreoidismus
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319 (1967), 197-201
- SANDSTRÖM, I. Zit. nach W.Fleischmann: Parathyroid disorders.Historical Introduction.
In:Endocrine and Metabolic Diseases of Childhood. Hrsg.: L.I.Gardner
Philadelphia and London 1969

- SCHLAGENHAUFER, F. Zwei Fälle von Parathyreoideatumoren
Wien.klin.Wschr. 28 (1915), 1362-1368
- SCHWAIGER, M. Chirurgie der Epithelkörperchen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319 (1967),
190-196
- SCHWAIGER, M.; G.RODECK Zur Chirurgie der Nebenschilddrüsen
Chirurg 40 (1969), 294-298
- SHIEBER, W. et al. Normocalcemic Hyperparathyroidism with
"Normal" Parathyroid Glands
Arch.Surg 103 (1971), 299-307
- TURCHI, J. J. et al. Hyperparathyroidism and Pancreatitis
J.Amer.med.Ass. 180 (1962), 799-804
- UEHLINGER, E. Der Knochen bei gastrointestinalen Er-
krankungen
In:Verhandlungen der 24.Tagung der Deut-
schen Gesellschaft für Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten
Hrsg.:H.Bartelheimer, N.Heisig
Stuttgart 1968, 149-159
- VASSALAE, G.; F.GENERALI Zit.nach J.T.Potts; J.L.Deftos: Diseases
of Metabolism
Philadelphia,London,Toronto 1969
6.Aufl.
- WILLS, M.R. et al. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism
Amer.J.med. 47 (1969), 384-391
- ZIEGLER, R. et al. Hypercalcämiesyndrom und hypercalcämische
Krise
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 276-282

Lebenslauf

Ich wurde am 5. Oktober 1945 in Speyer als Sohn des Arztes Dr.med. Günther Gérard und seiner Ehefrau, der Ärztin Rosemarie Gérard, geb. Haukohl, geboren.

Die ersten Jahre meiner Kindheit verlebte ich in Bad Dürkheim. Hier besuchte ich auch die Grundschule von Ostern 1952 bis Ostern 1956. Anschließend war ich zwei Jahre lang im dortigen Staatlichen Progymnasium für Knaben.

1958 zog meine Familie nach Frankenthal/Pfalz um. Dort absolvierte ich die restlichen Schuljahre bis zum Abitur am 1. März 1966, am Staatlichen neusprachlichen und mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wo ich meine gesamte Studienzeit verbrachte. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im April 1967, die ärztliche Vorprüfung im September 1968 ab. Das Staatsexamen beendete ich am 8.12.1971.

Darauf folgte die Medizinalassistentenzeit vom 1. Januar bis 30. Juni 1972 an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz, vom 1. August bis 30. November 1972 an der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz und vom 1. Dezember 1972 bis 31. Januar 1973 an der Orthopädischen Universitätsklinik Mainz.

Seit 1. Februar 1973 bin ich als chirurgischer Assistenzarzt am St. Vinzenz- und Elisabethenhospital in Mainz tätig.

Seit März 1967 bin ich mit der Studienrätin z.A. Helga Gérard, geb. Bieger, verheiratet und habe eine Tochter, Beate.

